



**Universidad  
Europea** MADRID

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

### **Máster de Microbiota, Probióticos y Prebióticos**

**TÍTULO: Probióticos y prebióticos como potenciales  
modificadores del microbioma intestinal en el tratamiento  
de la enfermedad hepática esteatósica asociada a  
disfunción metabólica: Revisión sistemática.**

**Nombre: Grecia Bell Valerio Rao**  
**Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo – España.**

**Tutor: Germán Soriano Pastor**  
**Departamento de Gastroenterología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,**  
**Barcelona, España.**

**Curso académico 2022/2023**

## ÍNDICE

<b>Consideraciones éticas, disseminación e integridad de la investigación</b> .....	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
Palabras clave .....	5
ABSTRACT .....	6
Key words .....	7
<b>Lista de tablas y figuras</b> .....	<b>8</b>
<b>Lista de siglas utilizadas</b> .....	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>Antecedentes y contexto actual</b> .....	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	<b>15</b>
Diseño .....	15
Fuentes de información y estrategias de búsquedas .....	15
Criterios de elegibilidad .....	16
Selección de estudios .....	17
Extracción de datos .....	17
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
Revisión de la bibliografía .....	18
Características de los estudios .....	18
Riesgo de sesgo .....	18
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>19</b>
Resultados principales .....	19
Comparación con otros estudios .....	22
Limitaciones .....	22
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>23</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>24</b>
Tabla 1. Criterios diagnósticos de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD) .....	31
Tabla 2. Criterios diagnósticos de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) .....	31
Tabla 3. Índices de esteatosis hepática .....	32
Tabla 4. Índices de fibrosis hepática .....	32
Tabla 5. Relación entre grados de fibrosis hepática y valores del Fibroscan® .....	33
Tabla 6. Resultados de los estudios incluidos en la revisión .....	34
Figura 1. Flujograma PRISMA .....	37
Figura 2. Risk of Bias 2.0 .....	38
Anexo 1. Lista de verificación PRISMA 2020 .....	39
Anexo 2. Estrategias de búsqueda .....	43

## Consideraciones éticas, diseminación e integridad de la investigación

Grecia Bell Valerio Rao (a)

Germán Soriano Pastor (b)

Yvan Cristobal Bermudez Cruzado (c)

(a) Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

(b) Departamento de Gastroenterología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

(c) Servicio de Gastroenterología. Policlínico Pablo Bermúdez - EsSalud, Lima, Perú.

Este manuscrito forma parte del trabajo final del Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos de la Universidad Europea de Madrid realizado por Grecia Bell Valerio Rao (GBVR). La versión inicial del protocolo fue realizada por GBVR con la supervisión de Germán Soriano Pastor (GSP) quien realizó comentarios al texto y revisó las diferentes versiones del protocolo. GBVR e Yvan Cristobal Bermudez Cruzado (YCBC) realizaron el cribado de artículos a incluir en el estudio, la evaluación de la calidad y la extracción de datos de manera independiente. GSP fue consultado cuando hubo desacuerdos en alguna de las fases en las que han intervenido GBVR e YCBC. GBVR realizó el procesamiento, análisis y síntesis de los datos, así como la generación de tablas y gráficos. La autora GBVR se responsabiliza de la integridad y precisión del estudio.

Debido a las características de este trabajo, basado en la revisión de estudios previos, no procede aprobación por parte de un comité de ética de la investigación.

La revisión sistemática propuesta se presenta de acuerdo a las directrices de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (**Anexo 1**) (1)

**Financiación:** Los autores declaran que el presente trabajo no ha recibido financiación de forma específica.

**Conflictos de interés:** Los autores GBVR, YCBC y GSP declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este protocolo.

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica es una condición causada por el acúmulo excesivo de triglicéridos a nivel hepático en ausencia de causas secundarias. Es frecuentemente diagnosticado en la primera línea como hallazgo incidental en las pruebas de imágenes debido a su carácter asintomático pero puede evolucionar hacia formas graves de enfermedad hepática como cirrosis y hepatocarcinoma. Los criterios diagnósticos de esta enfermedad han sido recientemente modificados. Las personas con obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 son más propensas a sufrir esta condición. El objetivo de este estudio es estimar el efecto del uso de probióticos y prebióticos en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

### **Métodos**

Este estudio es una revisión sistemática de ensayos controlados y aleatorizados. Se realizaron búsquedas en las plataformas de PubMed/Medline, Embase, Web of Science y Cochrane, aplicando criterios de elegibilidad hasta el 21 de septiembre de 2023. Se realizó un análisis descriptivo de los estudios que incluían el uso de probióticos y prebióticos en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

### **Resultados**

Se identificaron un total de 985 artículos y se seleccionaron 121 para su lectura a texto completo. Finalmente, se incluyeron 18 artículos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Estos estudios abarcaron un total de 1041 pacientes con enfermedad hepática metabólica en estudios publicados entre los años 2011 y 2023. La mayoría de estudios utilizaron el diagnóstico de enfermedad hepática grasa no alcohólica. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 2.0* y se identificó “alguna preocupación” de riesgo de sesgo en la mayoría de ellos.

### **Discusión**

Se ha determinado una gran variabilidad en la valoración de la enfermedad hepática metabólica en los estudios que se incluyeron en la revisión. En la mayoría de ellos, se observa una mejoría en la determinación de las enzimas hepáticas, imágenes y puntuaciones en scores de enfermedad hepática metabólica cuando se utilizan probióticos o simbióticos asociado a dieta y ejercicio físico. Entre las limitaciones del estudio, se incluye esta variabilidad de la valoración de la enfermedad y la heterogeneidad de los estudios incluidos.

## **Conclusiones**

Los probióticos y prebióticos asociados a estilos de vida saludable, como la dieta y el ejercicio, podrían ser beneficiosos en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica ya que mejoran las transaminasas y la esteatosis. Estos agentes podrían mejorar las condiciones del microbioma intestinal impactando en la salud intestinal y metabólica. Sin embargo, se necesitan estudios con mayor precisión y población, además del uso de la nueva definición, consenso y diagnóstico de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica.

## **Palabras clave**

*Probióticos, prebióticos, simbióticos, microbioma intestinal, enfermedad del hígado graso no alcohólica, enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, ensayos controlados aleatorizados.*

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction is a condition caused by excessive accumulation of triglycerides in the liver in the absence of secondary causes. It is frequently diagnosed in the first line as an incidental finding in imaging tests due to its asymptomatic nature, but it can evolve into severe forms of liver disease such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The diagnostic criteria for this disease have recently been modified. People with obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus are more likely to suffer from this condition. The objective of this study is to estimate the effect of the use of probiotics and prebiotics in the treatment of steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction.

### **Methods**

This study is a systematic review of randomized controlled trials. Searches were carried out on the PubMed/Medline, Embase, Web of Science and Cochrane platforms, applying eligibility criteria until September 21 of 2023. A descriptive analysis of the studies that included the use of probiotics and prebiotics in the disease was carried out. Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction.

### **Results**

A total of 985 articles were identified and 121 were selected for full-text reading. Finally, 18 articles that met the inclusion and exclusion criteria were included. These studies covered a total of 1041 patients with metabolic liver disease in studies published between the years 2011 and 2023. Most studies used the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. The risk of bias was assessed using the Risk of Bias 2.0 tool and “some concern” of risk of bias was identified in the majority of them.

### **Discussion**

A large variability in the assessment of metabolic liver disease has been determined in the studies that were included in the review. In most of them, an improvement is observed in the determination of liver enzymes, images and scores in metabolic liver disease scores when probiotics or synbiotics are used associated with diet and physical exercise. Limitations of the study include this variability in disease assessment and the heterogeneity of the included studies.

## **Conclusions**

Probiotics and prebiotics associated with healthy lifestyles, such as diet and exercise, could be beneficial in steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction since they improve transaminases and steatosis. These agents could improve the conditions of the intestinal microbiome, impacting intestinal and metabolic health. However, studies with greater precision and population are needed, in addition to the use of the new definition, consensus and diagnosis of fatty liver disease associated with metabolic dysfunction.

## **Key words**

*Probiotics, prebiotics, synbiotics, gastrointestinal microbiome, non alcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, randomised controlled trials.*

## **Lista de tablas y figuras**

Tabla 1. Criterios diagnósticos de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD).

Tabla 3. Índices de esteatosis hepática

Tabla 4. Índices de fibrosis hepática

Tabla 5. Relación entre grados de fibrosis hepática y valores del Fibroscan®

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020

Figura 2. Risk of bias 2.0



## **Lista de siglas utilizadas**

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

APRI: AST to Platelet Ratio Index

AST: Aspartato aminotransferasa

CAP score: Coefficient Attenuated Parameter score

CHC: Carcinoma hepatocelular

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

EMBASE: Acrónimo de Excerpta Medica dataBASE

ELF: Enhanced Liver Fibrosis

OMS: Organización Mundial de la Salud

GBVR: Grecia Bell Valerio Rao

GHDx: Global Health Data Exchange

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

GSP: Germán Soriano Pastor

IMC: Índice de masa corporal

LPS: Lipopolisacáridos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

NAFLD: Non alcoholic fatty liver disease

NASH: Non alcoholic steatohepatitis

NFS: NAFLD Fibrosis Score

MAFLD: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

MASH: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis

MASLD: Metabolic *dysfunction-associated steatotic liver disease*

SM: Síndrome metabólico

TMF: Trasplante de microbiota fecal

YCBC: Yvan Cristobal Bermudez Cruzado

## 1. INTRODUCCIÓN

### Antecedentes y contexto actual

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica o *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD), anteriormente conocida como enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) o *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD); y luego, como enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica o *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease* (MAFLD) (2, 3, 4) (ver **Tabla 1**); ha sido modificada desde su incorporación por Ludwig en el año 1980 para describir a la enfermedad hepática grasa en ausencia de una ingesta significativa de alcohol. El reciente cambio a *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD), busca evitar la estigmatización; y además, se han modificado los criterios diagnósticos basados en la presencia de factores de riesgo cardiometabólicos (4) (ver **Tabla 2**).

La MASLD es actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática a nivel mundial con una prevalencia estimada del 38% en adultos y un 13% en niños y adolescentes (5). Se prevé que las cifras continúen en aumento, así como la gran carga económica que genera el costo sanitario de las complicaciones y las comorbilidades asociadas a esta entidad como es el caso de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico (SM) (6).

El diagnóstico se realiza, en primer lugar, al identificar la esteatosis hepática mediante imágenes o biopsia hepática. La MASLD, al ser una condición frecuentemente asintomática, se diagnostica de manera incidental en exámenes rutinarios de otras enfermedades no asociadas a esta entidad. El patrón de oro es la biopsia hepática, sin embargo, al ser un método invasivo y con riesgo inherente de complicaciones, no puede ser utilizado como evaluación inicial. Respecto a las imágenes, el principal método es la ecografía abdominal, ya que es un método no invasivo, accesible y de bajo costo; sin embargo, no detecta adecuadamente la esteatosis cuando ésta es menor del 20% y en sujetos muy obesos. La resonancia magnética protónica o la resonancia magnética selectiva de grasa/agua cuantitativa (diagnostican esteatosis hepática cuando existe un porcentaje mayor al 5,6%). Estos últimos son utilizados generalmente en estudios de investigación debido a que son más sensibles, pero más costosos y menos accesibles (7). Por otro lado, también se puede utilizar la tomografía computarizada que tiene similar tasa de detección que la ecografía (7) y el parámetro de atenuación controlada (CAP) también es utilizado para cuantificar la esteatosis y se realiza de forma simultánea con

la elastografía transitoria (9, 13). En segundo lugar, luego de descartar otras causas de esteatosis como el consumo diario de alcohol (mayor a 20 gramos en mujeres y mayor a 30 gramos en hombres), se identifican los factores de riesgo cardiometabólicos (4). El espectro de la MASLD va desde la esteatosis hepática simple, que a nivel histológico se aprecia acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos (esteatosis > 5% de los hepatocitos afectados define un criterio diagnóstico necesario para MASLD), hasta esteatohepatitis con cambios asociados a balonización de los hepatocitos, inflamación lobulillar y portal, necrosis y grados variables de fibrosis, y que mediante el cálculo de puntuación de actividad se evalúa la gravedad de la enfermedad (7, 8, 9). La progresión de esta condición a esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica o *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH), previamente conocida como *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), aumenta drásticamente el riesgo de cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular (CHC) (7, 9, 10, 11). Así mismo, los individuos con índice de masa corporal (IMC) normal y esteatohepatitis (también conocidos como “*lean NASH*”), pueden ser reclasificados en la categoría de MASLD, ya que éstos representan aproximadamente el 20% del total de afectados con esta entidad (11, 12).

En el diagnóstico sistemático, las puntuaciones mejor validadas de la esteatosis son el índice de hígado graso o *Fiber Liver Index* (FLI), el *Steatotest*® y la puntuación de grasa hepática o *NAFLD liver fat score*, las cuales no predicen gravedad (7) (ver **Tabla 3**). Dichas puntuaciones se podrían aplicar en el caso de no disponer de estudio de imagen o en estudios epidemiológicos grandes.

Para la detección de fibrosis en individuos con MASLD, generalmente se utiliza un enfoque secuencial. La evaluación inicial consiste en *scores* como el FIB-4, *NAFLD Fibrosis Score* (NFS), índice APRI o *AST to Platelet Ratio Index* y la prueba de fibrosis hepática mejorada o *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) (ver **Tabla 4**); siendo las dos primeras las que son mejor validadas y recomendadas por diversas asociaciones para el estudio del hígado (7, 9, 13). Así mismo, de acuerdo al puntaje obtenido, a los individuos catalogados con riesgo intermedio/alto (FIB-4  $\geq$  1,3 o NFS  $\geq$  1,455) se les realiza la elastografía transitoria controlada por vibración (*Fibroscan*®), la cual es una prueba que evalúa la rigidez hepática generada por la fibrosis. Los valores de elasticidad que puede detectar están entre 2,5 y 75 kPa, estos valores del Fibroscan® se relacionan con los grados de fibrosis hepática (ver **Tabla 5**). Cuando la elastografía no está

disponible se podría utilizar la prueba ELF ( $\geq 9.8$  como punto de corte para fibrosis avanzada) (9,13,14).

Para evaluar la respuesta a determinada intervención, se pueden utilizar marcadores sustitutos a los hallazgos histológicos, tales como la normalización del nivel de AST o reducción de 17 UI/L respecto al valor inicial, mejoría en las puntuaciones de FIB-4, ELF y/o rigidez hepática, pero el punto de corte no ha sido definido (9, 13).

Lamentablemente, no existen actualmente tratamientos claramente efectivos para esta entidad más allá de la dieta, el ejercicio y la pérdida de peso, objetivo no alcanzable para muchos pacientes. Así mismo, es importante el manejo de las comorbilidades con medicamentos que puedan beneficiar al manejo de la MASLD y en algunos casos la cirugía bariátrica (9,13). Por tanto, al ser un importante problema de salud pública, es fundamental buscar nuevas alternativas en el tratamiento y la prevención de la enfermedad.

Esta entidad se desarrolla por la interacción de factores genéticos, epigenéticos, dietéticos y ambientales que conllevan a la aparición de resistencia a la insulina (IR), creando un ambiente de no inhibición de la lipólisis que conduce a mayor lipogénesis y depósito lipídico a nivel hepático. Así mismo, se ha observado que los pacientes con MASLD tienen un ambiente intestinal desfavorable, con una barrera intestinal disfuncional que puede favorecer el paso de bacterias a la circulación sistémica y por tanto aumentar los niveles de citoquinas proinflamatorias que afecten la funcionalidad hepática, con la consiguiente activación de células de Kupffer (15). Todo esto podría conducir a la progresión de la enfermedad y un mayor riesgo de fibrosis hepática. También se está estudiando el papel de la microbiota intestinal debido a que forma parte de algunos de los metabolizadores de sustancias a nivel intestinal y su alteración está relacionada con la translocación de productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) y endotoxinas, generando aumentos de citocinas como el factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), además del estrés oxidativo asociado a la inflamación (15).

La microbiota intestinal es un conjunto de microorganismos que habitan en el intestino y ha sido recientemente implicada como un importante factor ambiental en diversas enfermedades; así mismo, es considerada un órgano endocrino e inmunitario debido a su amplia capacidad metabólica, su contribución al desarrollo del sistema inmunitario y la defensa frente a patógenos. Esta microbiota produce metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta o *short chain fatty acids* (SCFA) entre los que destacan el

acetato, el propionato y el butirato, resultantes de la fermentación colónica de almidones resistentes. Los SCFA, dentro de los que destaca el butirato, aumentan los niveles de péptido inhibidor gástrico (GIP), péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) e insulina, lo que tendría un efecto en el enlentecimiento del tránsito intestinal, la saciedad y disminución de la resistencia a la insulina (16). Además, el butirato es reconocido por ser la principal fuente de energía para los enterocitos.

Den Besten et al. realizaron un estudio en animales, en el que se observa que los SCFA inducen un cambio en el receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) disminuyendo la expresión y actividad de este, lo que produce una reversión de las anomalías metabólicas asociadas a la dieta alta en grasas, además de estimular el metabolismo oxidativo de las grasas en el hígado (17), reducción del peso y mejoría en la sensibilidad a la insulina.

Se estima que a nivel del aparato gastrointestinal, específicamente en el colon, existen alrededor de  $10^{14}$  bacterias, también se encuentran arqueas, protozoos, virus y hongos en menor cantidad. Más del 90% está compuesto por Bacteroidetes y Firmicutes, y en menor cantidad se encuentran las Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobias (18). El ecosistema intestinal se clasifica según la abundancia relativa en 3 enterotipos: enterotipo 1 (abundancia del género Bacteroides, asociado a dietas ricas en proteína y grasas), enterotipo 2 (abundancia del género Prevotella asociado a dietas ricas en carbohidratos y fibra vegetal) y enterotipo 3 (abundancia de género Ruminococcus) (18).

Xue et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado para investigar el efecto de trasplante de microbiota fecal (TMF) de donantes sanos hacia pacientes con NAFLD encontrando que el TMF puede disminuir la esteatosis hepática al mejorar la disbiosis intestinal (19); mientras que Vrieze et al. realizaron TMF de donantes delgados a sujetos masculinos con síndrome metabólico encontrando una mejora en la sensibilidad de insulina periférica a las 6 semanas del TMF (20).

Zhu et al. realizaron un estudio en niños y adolescentes para caracterizar el microbioma y microbiota en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) encontrando una disminución de los Firmicutes, Ruminococcus y Faecalibacterium, y un aumento significativo de Clostridium, Proteobacterias y Enterobacterias (destacando *Escherichia* como principal productor de etanol) en el grupo de obesos y NASH (21).

Así mismo, Li et al. realizaron un meta-análisis donde también se observó un incremento de los géneros *Escherichia*, además de *Prevotella* y *Streptococcus*, mientras que una

disminución de los géneros *Coprococcus*, *Faecalibacterium* y *Ruminococcus* en pacientes con NAFLD (22).

Este aumento de producción de etanol a nivel intestinal por la alteración de la microbiota producto del metabolismo y fermentación de sustancias puede ser un origen determinante en el MASLD e incrementar la permeabilidad intestinal y en consecuencia aumentar los niveles de inflamación sistémica sin presencia de un consumo de etanol exógeno. Además, se observa un predominio de bacterias que crean un ambiente intestinal desfavorable; por tanto, la microbiota intestinal podría ser una importante diana terapéutica para mejorar la MASLD mediante su modulación con el uso de probióticos y prebióticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los probióticos como microorganismos vivos que en cantidades suficientes confieren un beneficio en la salud, mientras que los prebióticos, como las fibras dietéticas, son alimentos no digeribles o parcialmente digeribles que son frecuentemente fermentados por la microbiota colónica y que producen efectos beneficiosos, estimulando selectivamente el crecimiento de determinadas bacterias potencialmente beneficiosas (23); finalmente, los simbióticos, son productos que contienen probióticos y prebióticos.

Huang et al. realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar el efecto de los probióticos en los pacientes con NAFLD, encontrando que los probióticos mejoran la lesión de los hepatocitos y redujeron significativamente el nivel de ALT, AST, GGT, triglicéridos, colesterol, insulina, IMC y PCR (24).

Carpi et al. también realizaron una revisión sistemática para evaluar el efecto de los probióticos, prebióticos y simbióticos en los pacientes con NAFLD, encontrando que éstos modulan la microbiota, mejorando la barrera intestinal y aumentando las bacterias del filo Firmicutes, que se relacionan con la formación de SCFA y en mayor medida el butirato, previniendo una respuesta inflamatoria excesiva. Además, estos pro, pre y simbióticos generaban una reducción de IMC, el porcentaje de grasa corporal, colesterol, triglicéridos, insulina, especies del género *Clostridium* y aumentaban los niveles de *Bifidobacterium* (25).

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo principal

Estimar el efecto del uso de probióticos y prebióticos en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

### Objetivos secundarios

Estimar el efecto del uso probióticos, prebióticos y simbióticos en la respuesta clínica del tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica y la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica.

Estimar, si es posible, la caracterización clínica y analítica de los cambios del microbioma y la microbiota intestinal en el tratamiento de la enfermedad hepática metabólica asociado al uso de probióticos y prebióticos.

## 3. METODOLOGÍA

### Diseño

Se realizó una revisión sistemática de ensayos controlados y aleatorizados siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (26) (ver **Anexo 1**). Previo al inicio se redactó un protocolo que se registró en la plataforma PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) con el código CRD42023463302.

### Fuentes de información y estrategias de búsquedas

El 21 de septiembre de 2023 se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed/Medline, EMBASE, Cochrane y Web of Science (WOS). Las estrategias de búsqueda incluyeron términos y palabras clave relacionadas con los conceptos: “*probiotics*”, “*prebiotics*”, “*synbiotics*”, “*non alcoholic fatty liver disease*”, “*non alcoholic steatohepatitis*”, “*metabolic associated fatty liver disease*”, “*gastrointestinal microbiome*” y “*randomized controlled trials*”. Para unir términos o palabras relacionadas se utilizó el operador booleano OR y para unir los distintos conceptos se aplicó el operador AND. Las estrategias de búsqueda utilizadas para las principales bases de datos se pueden consultar en el anexo 2 (ver **Anexo 2**).

## **Criterios de elegibilidad**

Criterios de inclusión: Se han tenido en cuenta estudios publicados (artículos originales) en revistas científicas sin límites de temporalidad ni idioma. Se incluyen las características a continuación:

- Población: Adultos desde los 18 años en adelante, independientemente del sexo, ocupación, índice de masa corporal, hábitos y/o estilos de vida; con diagnóstico de enfermedad hepática no alcohólica o enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica.
- Diagnóstico de esteatosis hepática mediante criterios definidos en
- Condición de interés: Respuesta clínica en el tratamiento de la enfermedad hepática metabólica frente al uso de probióticos, prebióticos y simbióticos según la modificación de las puntuaciones de los índices de enfermedad hepática metabólica o enfermedad hepática no alcohólica. Los componentes que evalúan la enfermedad hepática metabólica son el porcentaje de esteatosis y/o fibrosis hepática, enzimas hepáticas, niveles de colesterol, triglicéridos, glucosa basal en ayunas, imágenes y biopsia hepática.
- Diseño del estudio: Los estudios elegibles han sido ensayos controlados y aleatorizados realizados en poblaciones mayores o iguales a 20 individuos.

Criterios de exclusión:

- Estudios en población pediátrica (lactantes, niños, escolares y adolescentes), embarazadas, puérperas, pacientes con comorbilidades significativas y/o descompensadas de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad hepática grave, enfermedad oncológica y en tratamiento, pacientes postquirúrgicos durante las últimas 4 semanas previas y durante el estudio, corticoterapia al menos 2 semanas antes y durante el estudio, enfermedad gastrointestinal, enfermedades reumatológicas en tratamiento con fármacos inmunomoduladores, trasplante hepático, tratamiento anticonceptivo, historia de abuso en el consumo de alcohol ( $\geq 20$ gr en mujeres y  $\geq 30$ gr en hombres), enfermedades hepáticas crónicas (Enfermedad de Wilson, deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina, hemocromatosis), enfermedades hepáticas infecciosas (Hepatitis B, Hepatitis C, coinfección Hepatitis B y D, coinfección Hepatitis B y C), enfermedades hepáticas autoinmunes o enfermedad hepática



descompensada (ascitis, encefalopatía, sangrado activo de várices gastroesofágicas).

- Uso regular de probióticos, prebióticos y antibioticoterapia durante los últimos 3 meses previo al estudio.
- Uso de agentes como vitamina E, omega 3 o medicamentos con evidencia de efectos en la enfermedad hepática no alcohólica (pioglitazona, análogos del GLP-1, ácido ursodeoxicólico, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV).
- Tipo de publicación: cartas al editor, revisiones sistemáticas y otros tipos de revisiones, meta-análisis, protocolos, artículos de opinión y comunicaciones a congresos.
- Duplicados.

### **Selección de estudios**

Luego de realizar las búsquedas en las bases de datos, se seleccionaron los estudios y se agregaron al software Rayyan (Rayyan Systems, Cambridge, Massachusetts, USA. <https://www.rayyan.ai/>). Se detectaron los duplicados, que se procedieron a resolver uno a uno. A continuación, se realizó un cribado de los artículos de manera independiente por dos investigadores (GBVR e YCBC). Inicialmente, fueron analizados los títulos y resúmenes en base a los criterios de inclusión. De los artículos que no fueron excluidos en esta primera fase, se llevó a cabo en una segunda fase de evaluación por medio de la lectura a texto completo.

### **Extracción de datos**

La extracción de datos fue realizada por los investigadores GBVR e YCBC utilizando Microsoft Excel (Microsoft, Seattle, Washington, USA).

La información recogida fue la siguiente:

- Autor, año de publicación y país
- Número de participantes y diagnóstico
- Diseño del estudio y cegamiento
- Probiótico, prebiótico y simbiótico
- Duración del estudio e intervención asociada (dieta / ejercicios)
- Variables de interés: ALT, AST, GGT, scores de enfermedad hepática metabólica, otros resultados y/o cambios en la microbiota/microbioma.

## 4. RESULTADOS

### Revisión de la bibliografía

Se identificaron un total de 985 artículos a partir de las cuatro bases de datos consultadas. Tras eliminar los duplicados y realizar el cribado por título y resumen se seleccionaron 121 artículos para su lectura a texto completo. De todos ellos, finalmente 18 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Se puede consultar el diagrama de flujo en la figura 1 (Ver **Figura 1**).

### Características de los estudios

Los estudios elegidos incluyeron un total de 1041 individuos. Los estudios fueron publicados hasta el 21 de septiembre de 2023. Las principales características de los estudios se resumen en la **Tabla 3**. Se presentan los resultados de 18 ensayos controlados y aleatorizados. De estos, 13 estudios se realizaron en sujetos con enfermedad hepática esteatósica no alcohólica, y 5 estudios en esteatohepatitis no alcohólica. Se evaluaron sólo el uso de probióticos en 8 estudios, ningún estudio evaluó el uso de sólo prebióticos, y los 10 restantes evaluaron el uso de simbióticos. Así mismo, 6 estudios agregaron la valoración de la dieta y el ejercicio físico mediante la valoración de las calorías y el gasto energético. Por último, sólo 4 estudios evaluaron la microbiota intestinal.

### Riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo para los estudios fue evaluado por los investigadores GBVR e YCBC usando la herramienta Risk of Bias 2.0 de la Colaboración Cochrane. Se encontró "alguna preocupación" de sesgo en la mayoría de ellos. (Ver **Figura 2**).

Se consideró que un estudio tenía un alto riesgo de sesgo si al menos un dominio se clasifica como "alto riesgo". Si todos los dominios clasificados como de "bajo riesgo" tenían un bajo riesgo de sesgo. Se consideró que todos los demás estudios tenían "alguna preocupación" en términos del nivel de sesgo en el estudio.

## 5. DISCUSIÓN

### Resultados principales

Dentro de los primeros estudios encontrados en esta revisión, un estudio realizado en España de Aller y colaboradores, realizado en el año 2011, estudió el uso de probióticos con *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* en NAFLD encontrado una mejoría significativa en los niveles de transaminasas y GGT, sin encontrar mejoría en marcadores metabólicos ni inflamatorios.

En el mismo año en China, Wong y colaboradores, encontraron mejoría en el nivel de AST y la esteatosis medida por resonancia magnética, pero no en los niveles de ALT. Así mismo, se observó una disminución de *Bacteroidetes* y aumento de *Firmicutes* en el análisis de la microbiota intestinal.

Al año siguiente, en Italia, Malaguarnera y colaboradores, realizaron uno de los primeros estudios donde se evaluaron a pacientes con esteatohepatitis no alcohólica mediante el uso de probióticos con *Bifidobacterium longum* y prebióticos con fructooligosacáridos encontrando mejoría significativa de los niveles de AST y de la esteatosis medida ecografía abdominal, además de una mejoría en el índice de actividad NASH medida mediante biopsia hepática.

En el año 2014, Navabi y colaboradores, encontraron una disminución de las transaminasas luego de 8 semanas de intervención con yogurt a base de probióticos con *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*, además de una mejoría significativa en la disminución de los niveles de colesterol total y LDL.

En el año 2015, en Inglaterra, Chong realizó un estudio para evaluar el uso de probióticos VSL#3 que contera *Streptococcus thermophilus*; *Bifidobacterium breve*, *longum* e *infantis* y *Lactobacillus acidophilus*, *plantarum*, *paracasei* y *bulgaricus* en pacientes con NAFLD y riesgo cardiovascular mediante scores de fibrosis y niveles de transaminasas, no encontrando mejoría significativa del daño hepático ni cardiovascular.

Asgharian y colaboradores, en el 2016, realizaron un estudio en Irán con el uso del simbiótico llamado “Familact” que es una mezcla de probióticos con *Lactobacillus casei*, *acidophilus*, *rhamnosus* y *bulgaricus*; *Bifidobacterium breve* y *longum* y *Streptococcus thermophilus* asociado al prebiótico fructooligosacárido, encontrando una mejoría significativa de la esteatosis mediante ultrasonografía (US), pero no se evidenció mejoría del daño hepático mediante la disminución de las transaminasas.

En el mismo año, Ferolla y colaboradores, realizaron un estudio en Brasil, utilizando los probióticos de *Lactobacillus Reuteri* y prebióticos de goma de guar e inulina encontrando una mejoría de la esteatosis medida por resonancia magnética, pero no mejoría de la fibrosis medida por NAFLD score y elastografía; además de no encontrar mejoría de los niveles de transaminasas, GGT ni del sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

Javadi y colaboradores, en el año 2017, realizaron un estudio en Irán agrupando a sujetos por uso de sólo probióticos (*Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*), sólo prebióticos (inulina), simbióticos (probióticos más prebióticos) y placebo, encontrando mejoría significativa en el nivel de las transaminasas y esteatosis detectada por US en los grupos probiótico y simbiótico.

En el mismo año, Manzhaii y colaboradores, realizaron un estudio en Ucrania con el uso de probióticos de *Lactobacillus casei*, *rhamnosus*, *bulgaris*, *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus*; asociado a prebióticos de fructooligosacáridos en paciente con esteatohepatitis no alcohólica, encontrando mejoría de los niveles de transaminasas, GGT, y fibrosis medida por fibroscan. Sin embargo, no encontraron mejoría significativa al estudiar la microbiota en dichos sujetos.

Al año siguiente, también en Ucrania, Kobyljak y colaboradores, publicaron un estudio en sujetos con NAFLD y diabetes mellitus tipo 2, tratados con una mezcla de sólo probióticos llamada “Symbiter” que contenía *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* y *Acetobacter*, encontrando una mejoría significativa en los niveles de AST y GGT, pero no de ALT, además de una mejoría en los grados de fibrosis mediante el score FLI (Fatty Liver Index), aunque en la medición con SWE (Shear wave elastography) de elastografía no hubo mejoría.

En el año 2018, Bakhshimoghaddam y colaboradores, estudiaron a sujetos con NAFLD mediante la intervención de 3 grupos, un grupo de yogurt convencional (con *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii*), un grupo de yogurt convencional más *Bifidobacterium animalis* y el grupo placebo; encontrando mejoría en los niveles de transaminasas, GGT, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos y colesterol LDL, además de una mejoría significativa en la esteatosis medida por US.

En el año 2019, Ahn y colaboradores, publicaron un estudio realizado en Corea evaluando el uso de probióticos de *Lactobacillus acidophilus*, *rhamnosus*, *paracasei*; *Bifidobacterium lactis* y *Pediococcus pentosaceus* en sujetos con NAFLD no encontrando mejoría en los niveles de transaminasas ni de fibrosis medida por fibroscan. Se realizó un estudio de la microbiota, evidenciando que el género *Lactobacillus* había aumentado

en el grupo intervención y que el género *Faecalibacterium* aumentó significativamente al bajar el IMC. Finalmente, también se encontró que hubo una disminución en el género *Clostridium* al disminuir el porcentaje de grasa hepática.

En el 2020, Abhari y colaboradores, utilizaron un simbiótico a base de *Bacillus coagulans* GBI-30 e inulina en sujetos con NAFLD durante 12 semanas más dieta y ejercicios, encontrando una disminución significativa de los niveles de ALT, GGT, IMC, TNF $\alpha$  pero no de AST; además, una mejoría de la esteatosis mediante CAP score. Por otro lado, se determinó el grado de fibrosis mediante el Fibroscan®, no encontrando mejoría significativa.

En el mismo año, Behrouz y colaboradores, también estudiaron a sujetos con NAFLD durante 12 semanas de intervención con probióticos de *Lactobacillus casei*, *rhamnosus*, *acidophilus* y *Bifidobacterium longum* y *breve* asociado a un prebiótico a base de oligofruktosa; encontrando mejoría en los niveles de transaminasas, GGT y triglicéridos. Mientras que Sadrkabir y colaboradores evidenciaron mejoría en el nivel de transaminasas y colesterol, pero no mejoría en los hallazgos de US con un simbiótico “Gerilact” que contenía *Lactobacillus casei* y *acidophilus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* y fructooligosacáridos.

En el años 2021, Mohamad y colaboradores, publicaron un estudio realizado en Malasia a sujetos con NAFLD mediante el uso de probióticos MCP® BCMC® que contenían *Lactobacillus acidophilus*, *casei*, *lactis* y *Bifidobacterium bifidum*, *infantis* y *longum*, en donde no se evidenció mejoría en los niveles de transaminasas, GGT, ni scores de fibrosis.

En el años 2022, Derosa y colaboradores, realizaron un estudio en Italia en sujetos con NAFLD que luego de 12 semanas de intervención con los probióticos VSL#3, encontró mejora en los niveles de transaminasas, GGT, PCR y mejoría de esteatosis identificada mediante US y el score HSI.

Finalmente, en el 2023, Escouto y colaboradores, publicaron un estudio en Brasil realizado a sujetos con esteatohepatitis no alcohólica, encontrando mejoría significativa en los niveles de AST y de fibrosis medida por el score APRI, pero no mejoría significativa en el NAFLD fibrosis score ni el ALT. Así mismo, se realizó un estudio de la microbiota donde no se observó mejoría significativa.

La mayoría de estudios muestran que los probióticos y prebióticos mejoran los niveles de transaminasas, los grados de esteatosis y scores, además de otros parámetros

metabólicos como el peso, IMC, colesterol y triglicéridos. La mayoría de estudios no evalúa el perfil de microbiota de los sujetos estudiados, sin embargo, se aprecian mejoras en algunos parámetros inflamatorios como la PCR y TNF $\alpha$ .

### **Comparación con otros estudios**

En el año 2022, Souza y colaboradores realizaron una revisión sistemática para evaluar a pacientes con NAFLD y el impacto en los cambios en la microbiota mediante el uso de probióticos y prebióticos, sin embargo, no se encontró evidencia que aconseje el uso de estos agentes en la enfermedad (45). Así mismo, Carpi y colaboradores, también realizaron una revisión sistemática para evaluar a pacientes con NAFLD y NASH, evidenciando mejoría en marcadores de inflamación, lesión hepática, colesterol, triglicéridos, TNF- $\alpha$  e IL-6 en la mayoría de ellos. Así mismo, el uso de prebióticos podría reducir los lípidos intrahepatocelulares, la puntuación NASH, y puede aumentar los niveles de *Bifidobacterium* y disminuir los niveles de *Clostridium*.

El consumo de simbióticos puede reducir las puntuaciones de fibrosis (25).

Finalmente, en el 2023, Rong y colaboradores, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis en sujetos con NAFLD y uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, evidenciando que la terapia dirigida al microbioma mejora significativamente las transaminasas y la fibrosis hepática medida por ecografía (US), mientras que no se aprecia mejoría con la medición del CAP score. Sin embargo, los diferentes tipos de probióticos, prebióticos y simbióticos utilizados no permiten definir una conclusión clara con respecto al tratamiento, dosis y tipo de intervención a realizar en sujetos con esta enfermedad (47).

### **Limitaciones**

En la realización de este estudio, hemos encontrado las siguientes limitaciones:

Variabilidad la valoración del tratamiento de la enfermedad hepática metabólica mediante diferentes índices que asocian pruebas de laboratorio e imágenes.

La evaluación de la calidad ha sido realizada por dos investigadores (GBVR e YCBC), por lo que es posible que pueda estar sujeta a subjetividades que hayan sesgado hacia una puntuación determinada de los estudios, además de la heterogeneidad de los estudios incluidos.

No se realizó meta-análisis de los estudios incluidos en la revisión por la heterogeneidad de los datos obtenidos.

No se ha realizado búsqueda en literatura gris como tesis doctorales, comunicaciones a congresos, informes de agencias gubernamentales o información pendiente de publicar. Por tanto, es posible que la información que no se valoró pueda sesgar el resultado de este análisis y revisión sistemática.

## **6. CONCLUSIONES**

Los probióticos y prebióticos asociados a dieta y el ejercicio, podrían ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, ya que mejoran los niveles de enzimas hepáticas, colesterol, triglicéridos, marcadores inflamatorios y la esteatosis hepática. Estos agentes podrían mejorar las condiciones del microbioma intestinal impactando en la salud intestinal y metabólica. Sin embargo, se necesitan más estudios con mediciones de metabolitos procedentes de la microbiota intestinal, además del uso de la nueva definición y criterios diagnósticos de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista española de cardiología (English ed.)*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010>
2. Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., Kleiner, D. E., Brunt, E., Bugianesi, E., Yki-Järvinen, H., Grønbaek, H., Cortez-Pinto, H., George, J., Fan, J., Valenti, L., Abdelmalek, M., Romero-Gomez, M., Rinella, M., Arrese, M., ... Younossi, Z. (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
3. Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J. F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J. G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., Cortez-Pinto, H., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*, 73(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
4. Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Arrese, M., Bataller, R., Beuers, U., Boursier, J., Bugianesi, E., Byrne, C., Castro Narro, G. E., Chowdhury, A., Cortez-Pinto, H., Cryer, D., ... NAFLD Nomenclature consensus group (2023). A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of hepatology*, S0168-8278(23)00418-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
5. Lazarus, J. V., Mark, H. E., Allen, A. M., Arab, J. P., Carrieri, P., Nouredin, M., Alazawi, W., Alkhouri, N., Alqahtani, S. A., Arrese, M., Bataller, R., Berg, T., Brennan, P. N., Burra, P., Castro-Narro, G. E., Cortez-Pinto, H., Cusi, K., Dedes, N., Duseja, A., Francque, S. M., ... Healthy Livers, Healthy Lives Collaborators



- (2023). A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 79(3), 618–634. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.035>
6. Wang, D., Xu, Y., Zhu, Z., Li, Y., Li, X., Li, Y., Shen, H., Wu, W., Liu, Y., & Han, C. (2022). Changes in the global, regional, and national burdens of NAFLD from 1990 to 2019: A systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1047129. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1047129>
  7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*, 59(6), 1121–1140. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3902-y>
  8. Takahashi, Y., & Fukusato, T. (2014). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology*, 20(42), 15539–15548. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15539>
  9. Rinella, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Siddiqui, M. S., Abdelmalek, M. F., Caldwell, S., Barb, D., Kleiner, D. E., & Loomba, R. (2023). AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(5), 1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
  10. Fouda, S., Jeeyavudeen, M. S., Pappachan, J. M., & Jayanthi, V. (2023). Pathobiology of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 52(3), 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2023.01.001>
  11. Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Arrese, M., Bataller, R., Beuers, U., Boursier, J., Bugianesi, E., Byrne, C., Castro Narro, G. E., Chowdhury, A., Cortez-Pinto, H., Cryer, D., ... NAFLD Nomenclature consensus group (2023). A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of hepatology*, S0168-8278(23)00418-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
  12. De, A., Bhagat, N., Mehta, M., Taneja, S., & Duseja, A. (2023). Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) definition is better than MAFLD criteria for lean patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

- Journal of hepatology*, S0168-8278(23)05044-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.031>
13. Arab, J. P., Dirchwolf, M., Álvares-da-Silva, M. R., Barrera, F., Benítez, C., Castellanos-Fernandez, M., Castro-Narro, G., Chavez-Tapia, N., Chiodi, D., Cotrim, H., Cusi, K., de Oliveira, C. P. M. S., Díaz, J., Fassio, E., Gerona, S., Giralá, M., Hernandez, N., Marciano, S., Masson, W., Méndez-Sánchez, N., ... Arrese, M. (2020). Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology*, 19(6), 674–690. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.006>
  14. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guideline Panel, Chair:, EASL Governing Board representative:, & Panel members: (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *Journal of hepatology*, 75(3), 659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
  15. Forlano, R., Mullish, B. H., Roberts, L. A., Thursz, M. R., & Manousou, P. (2022). The Intestinal Barrier and Its Dysfunction in Patients with Metabolic Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 662. <https://doi.org/10.3390/ijms23020662>
  16. Ejtahed, H. S., Angoorani, P., Soroush, A. R., Hasani-Ranjbar, S., Siadat, S. D., & Larijani, B. (2020). Gut microbiota-derived metabolites in obesity: a systematic review. *Bioscience of microbiota, food and health*, 39(3), 65–76. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2019-026>
  17. den Besten, G., Bleeker, A., Gerding, A., van Eunen, K., Havinga, R., van Dijk, T. H., Oosterveer, M. H., Jonker, J. W., Groen, A. K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M. (2015). Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR $\gamma$ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*, 64(7), 2398–2408. <https://doi.org/10.2337/db14-1213>
  18. Robles-Alonso, V., & Guarner, F. (2013). Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana [Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota]. *Nutricion hospitalaria*, 28(3), 553–557. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6601>

19. Xue, L., Deng, Z., Luo, W., He, X., & Chen, Y. (2022). Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 759306. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.759306>
20. Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F., Dallinga-Thie, G. M., Ackermans, M. T., Serlie, M. J., Oozeer, R., Derrien, M., Druesne, A., Van Hylckama Vlieg, J. E., Bloks, V. W., Groen, A. K., Heilig, H. G., Zoetendal, E. G., Strees, E. S., de Vos, W. M., Hoekstra, J. B., ... Nieuwdorp, M. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4), 913–6.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
21. Zhu, L., Baker, S. S., Gill, C., Liu, W., Alkhoury, R., Baker, R. D., & Gill, S. R. (2013). Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57(2), 601–609. <https://doi.org/10.1002/hep.26093>
22. Li, F., Ye, J., Shao, C., & Zhong, B. (2021). Alteraciones de composición de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: una revisión sistemática y un metanálisis. *Lípidos en la salud y la enfermedad*, 20(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01440-w>
23. Olveira, F., González-Molero, I. (2007). Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutrición Hospitalaria*, 22 (Supl. 2): 26-34. <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia4.pdf>
24. Huang, Y., Wang, X., Zhang, L., Zheng, K., Xiong, J., Li, J., Cong, C., Gong, Z., & Mao, J. (2022). Effect of Probiotics Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2022, 7888076. <https://doi.org/10.1155/2022/7888076>
25. Carpi, R. Z., Barbalho, S. M., Sloan, K. P., Laurindo, L. F., Gonzaga, H. F., Grippa, P. C., Zutin, T. L. M., Girio, R. J. S., Repetti, C. S. F., Detregiachi, C. R. P., Bueno, P. C. S., Mazuqueli Pereira, E. S. B., Goulart, R. A., & Haber, J. F. D. S. (2022). The Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Non-Alcoholic Fat Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8805. <https://doi.org/10.3390/ijms23158805>

26. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista española de cardiología (English ed.)*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010>
27. Chong, P. L., Laight, D., Aspinall, R. J., Higginson, A., & Cummings, M. H. (2021). A randomised placebo controlled trial of VSL#3® probiotic on biomarkers of cardiovascular risk and liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC gastroenterology*, 21(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01660-5>
28. Nabavi, S., Rafrad, M., Somi, M. H., Homayouni-Rad, A., & Asghari-Jafarabadi, M. (2014). Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of dairy science*, 97(12), 7386–7393. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8500>
29. Abhari, K., Saadati, S., Yari, Z., Hosseini, H., Hedayati, M., Abhari, S., Alavian, S. M., & Hekmatdoost, A. (2020). The effects of *Bacillus coagulans* supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Clinical nutrition ESPEN*, 39, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.020>
30. Asgharian, A., Askari, G., Esmailzade, A., Feizi, A., & Mohammadi, V. (2016). The Effect of Symbiotic Supplementation on Liver Enzymes, C-reactive Protein and Ultrasound Findings in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Trial. *International journal of preventive medicine*, 7, 59. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.178533>
31. Javadi, L., Ghavami, M., Khoshbaten, M., Safaiyan, A., Barzegari, A., & Pourghassem Gargari, B. (2017). The Effect of Probiotic and/or Prebiotic on Liver Function Tests in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(4). <https://doi.org/10.5812/ircmj.46017>
32. Sadrkabar, M., Jahed, S., Sadeghi, Z., & Isazadeh, K. (2020). The Effect of GeriLact on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*, 27(1). <https://doi.org/10.22062/jkmu.2020.89598>

33. Ahn, S. B., Jun, D. W., Kang, B. K., Lim, J. H., Lim, S., & Chung, M. J. (2019). Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific reports*, 9(1), 5688. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42059-3>
34. Derosa, G., Guasti, L., D'Angelo, A., Martinotti, C., Valentino, M. C., Di Matteo, S., Bruno, G. M., Maresca, A. M., Gaudio, G. V., & Maffioli, P. (2022). Probiotic Therapy With VSL#3® in Patients With NAFLD: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in nutrition*, 9, 846873. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.846873>
35. Escouto, G. S., Port, G. Z., Tovo, C. V., Fernandes, S. A., Peres, A., Dorneles, G. P., Houde, V. P., Varin, T. V., Pilon, G., Marette, A., & Buss, C. (2023). Probiotic Supplementation, Hepatic Fibrosis, and the Microbiota Profile in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of nutrition*, 153(7), 1984–1993. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.05.019>
36. Behrouz, V., Aryaeian, N., Zahedi, M. J., & Jazayeri, S. (2020). 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*, 85(10), 3611–3617. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15367>
37. Kobylak, N., Abenavoli, L., Mykhalchyshyn, G., Kononenko, L., Boccuto, L., Kyriienko, D., & Dynnyk, O. (2018). A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*, 27(1), 41–49. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.271.kby>
38. Aller, R., De Luis, D. A., Izaola, O., Conde, R., Gonzalez Sagrado, M., Primo, D., De La Fuente, B., & Gonzalez, J. (2011). Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *European review for medical and pharmacological sciences*, 15(9), 1090–1095.
39. Wong, V. W., Won, G. L., Chim, A. M., Chu, W. C., Yeung, D. K., Li, K. C., & Chan, H. L. (2013). Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Annals of hepatology*, 12(2), 256–262.
40. Manzhalii, E., Virchenko, O., Falalyeyeva, T., Beregova, T., & Stremmel, W. (2017). Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic

- steatohepatitis: A pilot trial. *Journal of digestive diseases*, 18(12), 698–703. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12561>
41. Mohamad Nor, M. H., Ayob, N., Mokhtar, N. M., Raja Ali, R. A., Tan, G. C., Wong, Z., Shafiee, N. H., Wong, Y. P., Mustangin, M., & Nawawi, K. N. M. (2021). 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*, 13(9), 3192. <https://doi.org/10.3390/nu13093192>
42. Bakhshimoghaddam, F., Shateri, K., Sina, M., Hashemian, M., & Alizadeh, M. (2018). Daily Consumption of Synbiotic Yogurt Decreases Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *The Journal of nutrition*, 148(8), 1276–1284. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy088>
43. Malaguarnera, M., Vacante, M., Antic, T., Giordano, M., Chisari, G., Acquaviva, R., Mastrojeni, S., Malaguarnera, G., Mistretta, A., Li Volti, G., & Galvano, F. (2012). Bifidobacterium longum with Fructo-Oligosaccharides in Patients with Non Alcoholic Steatohepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(2), 545-553. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1887-4>
44. Ferolla, S. M., Couto, C. A., Costa-Silva, L., Armiliato, G. N., Pereira, C. A., Martins, F. S., Ferrari, M.deL., Vilela, E. G., Torres, H. O., Cunha, A. S., & Ferrari, T. C. (2016). Beneficial Effect of Synbiotic Supplementation on Hepatic Steatosis and Anthropometric Parameters, But Not on Gut Permeability in a Population with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Nutrients*, 8(7), 397. <https://doi.org/10.3390/nu8070397>
45. Souza, C. A., Rocha, R., Costa, P. R. F., Almeida, N. S., & Cotrim, H. P. (2022). PROBIOTIC, PREBIOTIC OR SYMBIOTIC SUPPLEMENTATION IMPACTS ON INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW. *Arquivos de gastroenterologia*, 59(1), 123–128. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202200001-21>

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD)**

NAFLD	MAFLD
<p>Esteatosis hepática detectada por imagen, biomarcadores sanguíneos o histología (biopsia).</p> <p>+ No consumo excesivo de alcohol (20 mg/día en mujeres y 30 mg/día en hombres)</p> <p>No otras causas de esteatosis hepática crónica (HBV, HCV, enfermedades autoinmunes, enfermedad de Wilson, drogas, deficiencia alfa 1 antitripsina)</p>	<p>Esteatosis hepática detectada por imagen, biomarcadores sanguíneos o histología (biopsia).</p> <p>+ 1 de los 3 criterios siguientes: Sobrepeso/Obesidad Diabetes mellitus tipo 2</p> <p>Evidencia de desregulación metabólica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Circunferencia de cintura incrementada (&gt;102/88 cm en hombres y mujeres caucásicos y &gt;90/80 cm en hombres y mujeres asiáticos)</li> <li>- Hipertensión arterial (&gt;130/85 mmHg o tratamiento médico específico)</li> <li>- Hipertrigliceridemia (&gt;150 mg/dL o tratamiento específico)</li> <li>- Nivel bajo de colesterol HDL (&lt;40 mg/dL en hombres o &lt;50 mg/dL en mujeres o tratamiento específico)</li> <li>- Prediabetes (HbA1c 5.7- 6.4% o glucosa en ayunas 100-125 mg/dL o glucosa a las 2h postprandial 140-199 mg/dL)</li> <li>- Resistencia a la insulina (índice HOMA &gt; 2.5)</li> <li>- Proteína C reactiva de alta sensibilidad &gt; 2 mg/L</li> </ul>

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD)**

MASLD
1.- Esteatosis hepática identificada por imagen o biopsia
<p>2.- Cumplir uno de los siguientes factores de riesgo cardiometabólicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● IMC <math>\geq 25</math> Kg/m<sup>2</sup> o circunferencia de cintura &gt; 94 cm (hombres) 80 cm (mujeres) o ajustado a etnia.</li> <li>● Glucosa en ayunas <math>\geq 100</math> mg/dL o <math>\geq 140</math> mg/dL a las 2 horas postprandial o HbA1c <math>\geq 5.7\%</math> o diabetes tipo 2 o tratamiento para diabetes tipo 2.</li> <li>● Presión arterial <math>\geq 130/85</math> mmHg o tratamiento médico específico.</li> <li>● Hipertrigliceridemia (&gt;150 mg/dL o tratamiento específico)</li> <li>● Nivel bajo de colesterol HDL (&lt;40 mg/dL en hombres y &lt;50 mg/dL en mujeres) o tratamiento específico.</li> </ul>
3.- Que no exista otra causa de esteatosis

**Tabla 3. Índices de esteatosis hepática**

Índice	Variabes	Puntuación
<b>SteatoTest®</b>	λ2 macroglobulina haptoglobina apolipoproteína A GGT bilirrubina total TGP	IMC colesterol total triglicéridos glucemia
<b>Fatty liver index (FLI)</b>	GGT IMC circunferencia de cintura triglicéridos	<30 descarta >60 esteatosis
<b>NAFLD liver fat score</b>	TGP ratio TGO/TGP síndrome metabólico diabetes mellitus tipo 2 insulina de ayuno	-0.640 predice aumento del contenido de grasa hepática  *si va a fibroscan o no

**Tabla 4. Índices de fibrosis hepática**

Índice	Variabes	Puntuación
<b>NAFLD fibrosis score (NFS)</b>	edad (años) IMC (kg/m <sup>2</sup> ) presencia o ausencia de hiperglucemia recuento de plaquetas albúmina (g/dl) ratio TGO/TGP	< -1,455: predictor de ausencia de fibrosis significativa -1,455 y 0,675: indeterminada >0,675: predictor de presencia de fibrosis significativa >0.76 fibrosis avanzada
<b>FIB 4</b>	edad (años) AST-GOT(U/L) ALT-GPT(U/L) Recuento de plaquetas	riesgo bajo (<1,3) riesgo intermedio (1,3-2,67) riesgo alto (>2,67)
<b>AST to Platelet Ratio Index (APRI)</b>	AST-GOT(U/L) Recuento de plaquetas	baja probabilidad (<0,5) probabilidad intermedia (0,5-1,5) alta probabilidad (>1,5)
<b>Enhanced Liver Fibrosis (ELF)</b>	ácido hialurónico procolágeno III amino péptido terminal inhibidor tisular de la metaloproteinasas 1	fibrosis limitada o nula (<7,7) fibrosis moderada (7,7 a 9,8) fibrosis grave (≥ 9,8 a ≤ 11,3) cirrosis (≥ 11,3)



**Tabla 5. Relación entre grados de fibrosis hepática y valores del Fibroscan®**

<b>Grados de fibrosis</b>	<b>Fibroscan®</b>
F0 (no fibrosis)	< 7,6 kPa = F0 - F1 7.7 - 9,4 kPa = F2 9,5 - 14 kPa = F3 > 14 kPa = F4
F1 (fibrosis leve)	
F2 (fibrosis significativa)	
F3 (fibrosis grave)	
F4 (cirrosis)	

**Tabla 6. Resultados de los estudios incluidos en la revisión**

<b>Autor Año País</b>	<b>Población Diagnóstico Diseño</b>	<b>Probiótico (millón UFC) Prebiótico Duración + intervención</b>	<b>ALT (UI/L)</b>	<b>AST (UI/L)</b>	<b>GGT (UI/L)</b>	<b>Scores</b>	<b>Resultados Microbiota</b>
<b>Chong (27) 2015 Inglaterra</b>	35 NAFLD (19 probiótico y 16 placebo) RCT(2C)	VSL#3 <i>S thermophilus</i> ; <i>B breve</i> , <i>longum</i> , <i>infantis</i> ; <i>L acidophilus</i> , <i>plantarum</i> , <i>paracasei</i> , <i>bulgaricus</i> (450) 10 semanas (2 v/d)	p=0.96	p=0.99		NAFLD fibrosis risk score y FIB4 no mejoría significativa	No mejoría significativa daño hepático ni marcadores de daño cardiovascular
<b>Navabi (28) 2014 Irán</b>	72 NAFLD (36 probióticos y 36 placebo) RCT(2C)	Yogurt <i>L acidophilus</i> La5 (2.39) y <i>B lactis</i> Bb12 (2.08) -> (300g/d) 8 semanas	p<0.02	p<0.02			CT p<0.001 LDL-C p<0.01
<b>Abhari (29) 2020 Irán</b>	53 NAFLD (22 simbiótico y 24 placebo) RCT(2C)	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30 (100) Inulina (0.4g) 12 semanas + dieta/ejercicios (3 v/s)	p=0.003	p=0.411	p=0.003	CAP score Esteatosis p<0.001 Fibrosis p=0.766	IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera p<0.001 TNFα p=0.038
<b>Asgharian (30) 2016 Irán</b>	74 NAFLD (38 simbiótico y 36 placebo) RCT(2C)	<i>L casei</i> , <i>acidophilus</i> , <i>rhamnosus</i> , <i>bulgaricus</i> ; <i>B breve</i> , <i>longum</i> ; <i>S thermophilus</i> + FOS-> Familact 500 mg 8 semanas	p=0.72	p=0.19		US p<0.005	US: 50% grado 1 ->N, 25% grado 2 ->N, 43.8% grado 3 -> grado 1 ó 2 No mejoría daño hepático
<b>Javadi (31) 2017 Irán</b>	75 NAFLD (20 probiótico, 19 prebiótico, 19 placebo, 17 simbiótico) RCT(2C)	<i>B lactis</i> <i>L acidophilus</i> (10)->250mg Inulina (5g) pro + pre 12 semanas (2 v/d)	pro, pre y sim p<0.05	pro, pre y sim p<0.05	pro, pre p>0.05; sim p=0.01	US pro p=0.027 sim p= 0.019	Mejoría p<0.05 US grupo probiótico y simbiótico
<b>Sadrkabir (32) 2020 Irán</b>	61 NAFLD (33 probiótico y 28 placebo) RCT(2C)	<i>L casei</i> , <i>acidophilus</i> ; <i>B y S thermophilus</i> + FOS -> Gerilact 500mg 60 días -> 8 semanas (2 v/d)	p=0.01	p=0.02		US p=0.33	CT p=0.01 No mejoría significativa glucemia en ayunas, TG, HDL-C, LDL-C

<b>Ahn (33) 2019 Corea</b>	55 NAFLD (30 probiótico y 35 placebo) RCT(2C)	<i>L acidophilus, rhamnosus, paracasei; B lactis y Pediococcus pentosaceus</i> 12 semanas	p=0.32	p=0.81		IHF-MRI p=0.013, Fibroscan p=0.28	CT p<0.001 TG p=0.02 TNF $\alpha$ p=0.007 peso, IMC, grasa corporal y visceral p<0.05 L+ en grupo pro, <i>Faecalibacterium</i> aumentó al disminuir IMC y <i>Clostridium</i> disminuyó al mejorar la grasa intrahepática p<0.05
<b>Derosa (34) 2022 Italia</b>	60 NAFLD (30 probiótico y 30 placebo) RCT(2C)	VSL#3 (450) 12 semanas (2 v/d) + dieta	p<0.05	p<0.05	p<0.05	HSI p<0.05, US p<0.05	TG p<0.05 PCR- p<0.05
<b>Escouto (35) 2023 Brasil</b>	48 NASH (23 probiótico y 25 placebo) RCT(2C)	<i>L acidophilus</i> (1000) y <i>B lactis</i> (1000) 26 semanas		p=0.028		APRI p=0.046 NAFLD fibrosis score p=0.137	No mejoría significativa en TG, CT, G, PCR, TNF $\alpha$ . No mejoría significativa en microbiota.
<b>Behrouz (36) 2020 Irán</b>	89 NAFLD (30 probiótico, 30 placebo, 29 prebiótico) RCT(2C)	<i>L casei, rhamnosus, acidophilus; B longum, breve</i> (5000) + Oligofruktosa (2 v/d) 12 semanas + dieta/ejercicios (3 v/s)	p<0.001	p<0.001	p<0.001		TG p<0.001 No mejoría significativa PCR.
<b>Kobyliak (37) 2018 Ucrania</b>	58 NAFLD+DM2 (30 probióticos y 28 placebo) RCT(2C)	Symbiter B (1000); <i>L; Lactococcus</i> (6000), <i>Propionibacterium</i> (3000), <i>Acetobacter</i> (1000) 8 semanas	p=0.503	p=0.041	p=0.014	FLI p<0.001	IL6 p=0.004 TNF $\alpha$ p=0.027 SWE elastografía no mejoría significativa.
<b>Aller (38) 2011 España</b>	28 NAFLD (14 probióticos y 14 placebo) RCT(2C)	<i>L bulgaricus, S thermophilus</i> (500) 12 semanas	p<0.05	p<0.05	p<0.05		No mejoría significativa en TNF $\alpha$ , IL-6, CT, TG, glucosa basal.
<b>Wong (39) 2011 China</b>	20 NASH (10 probiótico y 10 placebo) RCT(2C)	<i>L plantarum, delbrueckii, acidophilus, rhamnosus y B bifidum</i> (200) FOS (3g) -> Lepicol 10g 26 semanas (2 v/d) + dieta/ejercicios (3 v/s)	p=0.39	p=0.021		TGIH MRI p=0.034	No mejoría significativa en CT, TG, glucosa basal. <i>Bacteroides</i> disminuyó y <i>Firmicutes</i> aumentó p<0.005.

<b>Manzhaii (40) 2017 Ucrania</b>	75 NASH (38 probióticos y 37 placebo) RCT	<i>L casei, rhamnosus, bulgaricus; B longum</i> y <i>S thermophilus</i> (100) FOS 12 semana + dieta	p<0.05	p<0.05		Fibroscan p<0.05	IMC y CT p<0.05 No mejoría significativa en microbiota.
<b>Mohamad (41) 2021 Malasia</b>	32 NAFLD (15 probióticos y 17 placebo) RCT (2C)	MCP BCMC (30000) -> 3g 26 semanas (2 v/d)	p=0.30	p=0.33	p=0.60	CAP score p=0.45, fibrosis p=0.59	No mejoría del daño hepático. No mejoría significativa en CT, TG, IMC, glucosa basal.
<b>Bakhshimoghaddam (42) 2018 Irán</b>	90 NAFLD (32 simbiótico + yogurt, 30 yogurt, 28 pla) RCT	Yogurt* ( <i>S thermophilus, L delbrueckii</i> ) o Yogurt* + <i>B animalis</i> (100) + Inulina (1.5g) 24 semanas + dieta/ejercicio (3 v/s)	p=0.008	p<0.001	p<0.001	US p<0.001	Fosfatasa alcalina p=0.024 CT p=0.021, TG p<0.001, LDL-C p=0.005
<b>Malaguarnera (43) 2012 Italia</b>	66 NASH (34 probióticos y 32 placebo) RCT	<i>B longum</i> + FOS 24 semanas + dieta/ejercicio (3 v/s)	p>0.05	p<0.05		US p<0.001, NASH activity index p<0.001	HOMA-IR, LDL-C, PCR, TNF $\alpha$ (p<0.05)
<b>Ferolla (44) 2016 Brasil</b>	50 NASH (27 simbiótico y 23 placebo) RCT(2C)	<i>L reuteri</i> (100) + goma de guar e inulina (4g) -> "Fiber Mais Flora" 12 semanas (2 v/d)	p=0.568	p=0.422	p=0.99	MRI esteatosis p=0.027, NAFLD score p=0.552 MRI elastografía p=0.252	SIBO p=0.125 IMC p=0.005, peso p=0.006, circunferencia de cintura p=0.001, ácido úrico p=0.006

ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, GGT:  $\gamma$ glutamyl transferasa (p valor respecto a la medición de la intervención vs placebo), UFC: unidades formadoras de colonias. NAFLD: non alcoholic fatty liver disease, NASH: non alcoholic steatohepatitis, RCT: randomized controlled trial, 2C: doble ciego, pro: probióticos, pre: prebióticos, sim: simbióticos, US: ultrasonido/ecografía, MRI: magnetic resonance imaging, L: *Lactobacillus*, B: *Bifidobacterium*, S: *Streptococcus*, FOS: fructooligosacáridos, CT: colesterol total, LDL-C: colesterol LDL, TG: triglicéridos, PCR: proteína C reactiva, TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , IMC: índice de masa corporal, IL-6: interleuquina 6, HOMA-IR: homeostatic model assessment insulin resistance, SIBO: small intestinal bacterial overgrowth. TGIH: triglicéridos intrahepáticos. MCP BCMC: (*Lactobacillus acidophilus* BCMC 12,130 (107 mg), *Lactobacillus casei* subsp. BCMC 12,313 (107 mg), *Lactobacillus lactis* BCMC 12,451 (107 mg), *Bifidobacterium bifidum* BCMC 02290 (107 mg), *Bifidobacterium infantis* BCMC 02129 (107 mg) and *Bifidobacterium longum* BCMC 02120 (107 mg))  
Yogurt\*: *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii*.

**Figura 1. Flujograma PRISMA**

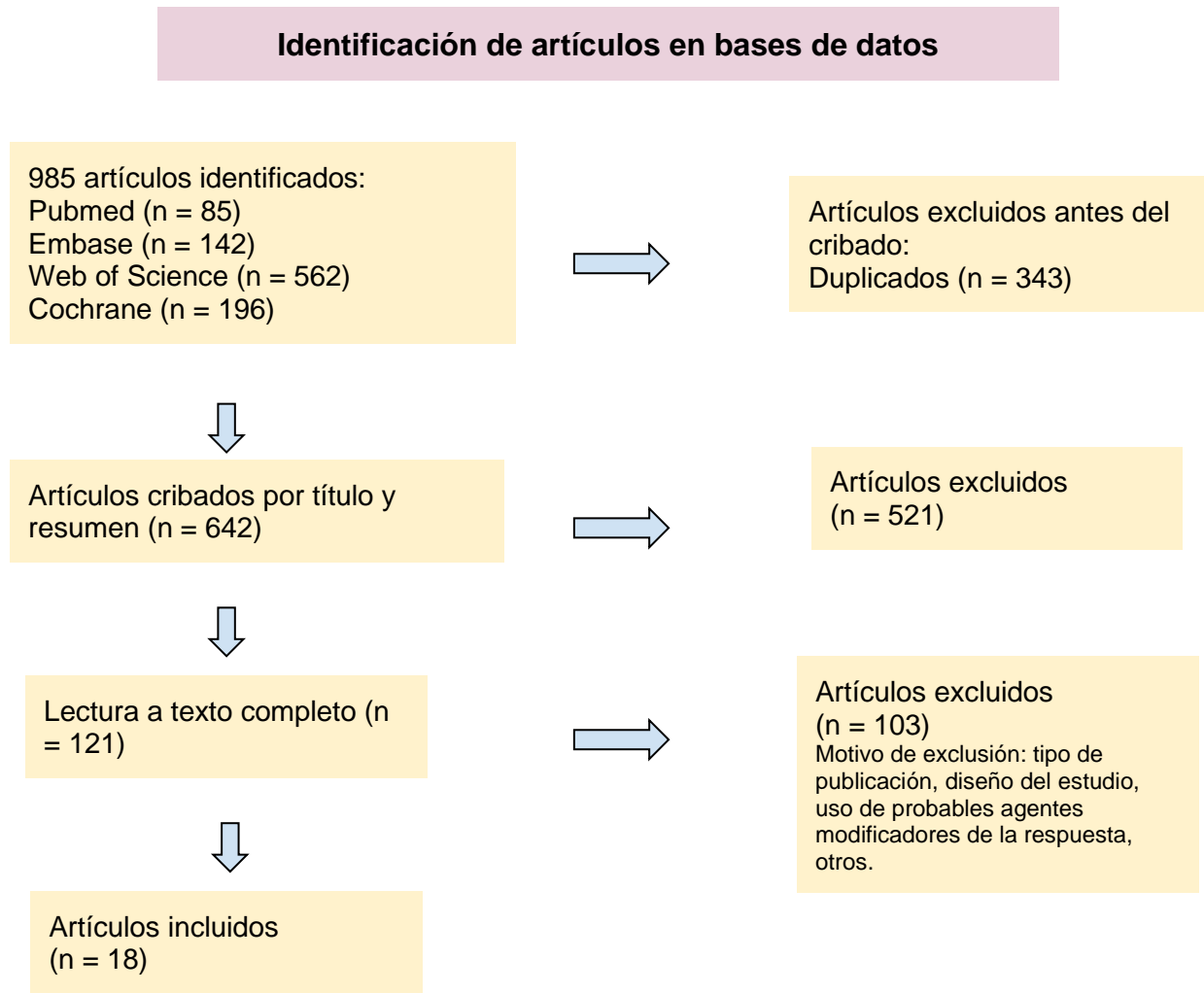


Figura 2. Risk of Bias 2.0

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5
1	Chong 2015	Probiótico	Placebo	NAFLD fibrosis risk	1	+	+	+	!	!
2	Nabavi 2014	Probiótico (yogurt)	Placebo	ALT AST	1	+	+	+	+	!
3	Abhari 2020	Probiótico + prebiótico	Placebo	CAP score	1	+	+	+	!	+
4	Asgharian 2016	Probiótico + prebiótico	Placebo	AST ALT US	1	!	!	+	-	!
5	Javadi 2017	Probiótico/Prebiótico	Placebo	ALT AST US	1	+	+	+	!	+
6	Sadrkabir 2020	Probiótico + prebiótico	Placebo	AST ALT US	1	+	+	+	!	+
7	Ahn 2019	Probiótico	Placebo	ALT AST MRI	1	+	+	!	+	!
8	Derosa 2022	Probiótico	Placebo	HSIUS	1	+	+	+	+	!
9	Escouto 2023	Probiótico	Placebo	APRI NAFLD fibrosis	1	+	+	!	+	!
10	Behrouz 2020	Probióticos/Prebiótico	Placebo	ALT AST	1	+	+	!	+	+
11	Kobyliak 2018	Probiótico	Placebo	FLI ALT AST	1	+	+	+	+	!
12	Aller 2011	Probióticos	Placebo	ALT AST	1	+	+	+	+	!
13	Wong 2011	Probiótico + prebiótico	Placebo	MRI ALT AST	1	+	+	+	!	!
14	Manzhalii 2017	Probiótico + prebiótico	Placebo	CAP score	1	!	!	+	!	-
15	Mohamad 2021	Probióticos	Placebo	CAP score	1	+	+	+	+	!
16	Bakhshimogha	Simbiótico+Yogurt/Y	Placebo	ALT AST US	1	+	+	+	-	!
17	Malaguarnera 2	Probióticos + prebióticos	Placebo	US NASH activity in	1	+	+	+	!	!
18	Ferolla 2016	Probiótico + prebiótico	Placebo	MRI NAFLD score	1	+	+	+	+	!

+ Low risk  
! Some concerns  
- High risk

## Anexo 1. Lista de verificación PRISMA 2020.

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	4
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	10
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	15
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	16
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	15
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	43
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	17
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	17

Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	31-38
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	38
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
Métodos de síntesis	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	34
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	



	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	17
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	18
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	18
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	19 y 34
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	19 y 34
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	

Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
<b>DISCUSIÓN</b>			
	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
Discusión	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	19 - 22
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>			
	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
Registro y protocolo	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	15
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	3
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	3
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	17

## **Anexo 2. Estrategias de búsqueda**

### **PubMed/Medline: 85**

#1 (("Probiotics"[MeSH] OR probiotic\*[tw]) OR ("Prebiotics"[MeSH] OR prebiotic\*[tw]) OR ("Synbiotics"[MeSH] OR synbiotic\*[tw]))

#2 ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[MeSH] OR Non-alcoholic Fatty Liver Disease\*[tw]) OR Nonalcoholic fatty liver\*[tw] OR Nonalcoholic steatohepatitis\*[tw])

#3 (randomized controlled trial[pt] OR randomized controlled trial\*[pt] OR random allocation[mh] OR random allocat\*[tw] OR randomly allocat\*[tw] OR double blind method[mh] OR double blind\*[tw] OR single blind method[mh] OR single blind\*[tw] OR triple blind method[mh] OR triple blind\*[tw] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])

#1 AND #2 AND #3

### **Embase: 142**

#1 'synbiotic agent'/exp OR 'synbiotic agent' OR 'probiotic agent'/exp OR 'probiotic agent' OR 'prebiotic agent'/exp OR 'prebiotic agent'

#2 'nonalcoholic fatty liver'/exp OR 'nonalcoholic fatty liver' OR 'nonalcoholic steatohepatitis'/exp OR 'nonalcoholic steatohepatitis'

#1 AND #2

#3 AND 'randomized controlled trial (topic)'/de

### **Web of Science: 562**

#1 (TS=(synbiotic) OR TS=(synbiotics)) OR (TS=(probiotic) OR TS=(probiotics)) OR (TS=(prebiotic) OR TS=(prebiotics))

#2 (TS=(Non-alcoholic fatty liver disease) OR TS=(Nonalcoholic fatty liver disease)) OR (TS=(Non-alcoholic Esteatohepatitis) OR TS=(Nonalcoholic Esteatohepatitis))

#1 AND #2 and Review Article (Exclude – Document Types)

### **Cochrane: 196**

#1 synbiotic OR synbiotics OR probiotic OR probiotics OR prebiotic OR prebiotics en Título Resumen Palabra clave

#2 Non-alcoholic Fatty Liver Disease OR Nonalcoholic Fatty Liver disease OR Non-alcoholic steatohepatitis OR Nonalcoholic steatohepatitis en Título Resumen Palabra clave

#1 AND #2