

MEJORÍA DE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS TRAS TRATAMIENTO CON VIVOMIXX® EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA CON OBESIDAD: A PROPÓSITO DE UN CASO

Dr. Daniel A. de Luis Román. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

1. Descripción del caso

Varón asintomático de 56 años que presentaba un peso de 87 kg con una talla de 1.64 m (índice de masa corporal 32,4 kg/m²), con hipertensión arterial tratada con enalapril 10 mg al día, sin diabetes mellitus ni dislipemia, remitido por enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).

Se había realizado una biopsia hepática confirmando la existencia de esteatosis hepática con balonización e inflamación, sin presencia de fibrosis.

Se realizó una encuesta nutricional calibrando durante 3 días con el programa Dietosource® que mostró una ingesta promedio de 1.847 calorías al día con un 45% en forma de hidratos de carbono, 35% en forma de grasas y 20% en forma de proteínas. Los análisis iniciales se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1: EVOLUCIÓN BIOQUÍMICA

| Variables | Basal | Tras dieta (2 meses) | Tras Vivomixx® |
|--------------------|-------|----------------------|----------------|
| Glucosa (mg/dl) | 99 | 91 | 92 |
| Colesterol (mg/dl) | 204 | 199 | 198 |
| LDL-col. (mg/dl) | 127 | 121 | 120 |
| HDL-col. (mg/dl) | 53 | 55 | 55 |
| TG (mg/dl) | 165 | 143 | 139 |
| Insulina (mUI/L) | 13 | 8 | 9 |
| HOMA-IR | 4,45 | 2,53 | 2,59 |
| AST (U/L) | 70 | 59 | 23 |
| ALT (U/L) | 52 | 43 | 19 |
| GGT (U/L) | 89 | 63 | 32 |

Col: colesterol. LDL: lipoproteína de baja densidad. HDL: lipoproteína de alta densidad. TG: triglicéridos. HOMA IR: resistencia a la insulina. ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa y GGT: gamaglutamil transferasa

2. Diagnóstico

A partir de los hallazgos referidos el paciente fue diagnosticado de:

- Obesidad grado II
- Hipertensión arterial
- Enfermedad hepática grasa no alcohólica (HGNA)

3. Tratamiento y evolución

Se inició una dieta hipocalórica de 1.505 calorías/día con la siguiente distribución del aporte calórico: hidratos de carbono: 51%, grasas: 31% y proteínas: 18%. Tras una pérdida de 6,3 kg. (7,2%) de peso inicial del paciente tras dos meses de dieta, las transaminasas disminuyeron sin alcanzar la normalidad (AST: 59 U/L, ALT: 43 U/L y GGT: 63 U/L) (Tabla 1). También mejoraron los niveles de colesterol, LDL, colesterol, triglicéridos, glucosa, insulina y HOMA-IR. En este momento se prescribió la toma de 2 sobres al día de Vivomixx®, cuya composición nutricional figura en la **tabla 2**.

A los 3 meses de iniciar Vivomixx® el peso se mantenía en 81,7 kg, sin embarco los niveles de transaminasas se habían normalizado (AST: 23 U/L, ALT: 19 U/L y GGT: 32 U/L) (tabla 1).

Tabla 2

| | 1 sobre Vivomixx® | 2 sobres Vivomixx® |
|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Valor energético | 16,72 kcal/ 71,02 kJ | 6 33,44 kcal/ 142,03 kJ |
| Grasas | 0,05 g | 0,10 g |
| de las cuales saturadas | 0,02 g | 0,04 g |
| Hidratos de carbono | 0,02 g | 7,16 g |
| de los cuales azúcares | 2,52 g | 5,03 g |
| Proteínas | 0,49 g | 0,98 g |
| Sal | 0,02 g | 0,04 g |
| Células vivas* | 450 x 10 ⁹ | 900 x 10 ⁹ |

* Streptococcus thermophilus DSM24731®, Bifidobacterium breve DSM24732®, Bifidobacterium longum DSM24736®, Bifidobacterium infantis DSM24737®, Lactobacillus acidophilus DSM24735®, Lactobacillus plantarum DSM24730®, Lactobacillus paracasei DSM24733®, Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus DSM24734®

4. Discusión

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una enfermedad frecuente caracterizada por niveles elevados de aminotransferasas y acumulación de grasa en el hígado, acompañada ocasionalmente de grados variables de inflamación y fibrosis semejantes a las observadas en la hepatitis alcohólica, si bien, y por concepto, no existe consumo intenso de alcohol⁽¹⁾. En el momento actual, se considera que la obesidad es el factor de riesgo más importante. Así, la grasa abdominal se correlacionó con el grado de esteatosis en la biopsia hepática en diferentes series⁽²⁾. Por otra parte, la resistencia a la insulina también se ha asociado con hígado graso y NAFLD⁽³⁾. La historia natural de esta enfermedad no está aun suficientemente conocida, pero es evidente su posible progresión a fibrosis avanzada, cirrosis y, muy importantemente, carcinoma hepatocelular.

Actualmente, no se dispone de un tratamiento eficaz para los pacientes con EHGNA.

La reducción del peso secundaria a una dieta hipocalórica se recomienda generalmente como el primer paso en el tratamiento de pacientes con esta EHGNA⁽⁴⁻⁶⁾. No obstante, más allá de la composición de la dieta y su influencia sobre la EHGNA a través de la pérdida de peso, es necesario señalar que el hígado recibe continuamente sangre desde el intestino a través del sistema portal. Por lo tanto, existe una estrecha relación fisiológica y fisiopatológica entre el intestino y el hígado. De hecho, existen datos que indican la producción de etanol y acetaldehído por las bacterias intestinales que pueden alcanzar y lesionar el hígado. Por otra parte, diversos estudios experimentales han demostrado que la translocación de productos bacterianos de la luz intestinal a la circulación linfática mesentérica activa las células de Kupffer en el hígado, induce la producción regional y sistémica de citoquinas proinflamatorias y aumenta la producción de especies de radicales libres en el área esplácnica. Por lo tanto, **los productos bacterianos derivados del intestino (endotoxina y metabolitos activos p.ej.) pueden contribuir a la evolución de la esteatosis hepática relacionada con la obesidad hacia el desarrollo de inflamación y fibrosis**⁽¹⁰⁾.

Estos datos sugieren que la modulación de la microbiota mediante dieta, prebióticos o probióticos, pudiera tener un papel en la evolución de la enfermedad.

En la actualidad existen numerosas preparaciones disponibles, que utilizan diversas cepas de bacterias con usos terapéuticos. No obstante, los trabajos que evalúan el uso de estos productos en pacientes con enfermedad hepática cró-

nica son escasos⁽⁷⁻⁹⁾. **En el presente caso clínico, se muestra como el uso de un preparado con 8 cepas bacterianas (*Streptococcus thermophilus* DSM24731®, *Bifidobacterium breve* DSM24732®, *Bifidobacterium longum* DSM24736®, *Bifidobacterium infantis* DSM24737®, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735®, *Lactobacillus plantarum* DSM24730®, *Lactobacillus paracasei* DSM24733®, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* DSM24734®) en un paciente obeso con EHGNA, mejoró los niveles de transaminasas tras la dieta hipocalórica, independientemente de la pérdida de peso.**

Teniendo en cuenta su complejidad patogénica, no está claro cuál debe ser actualmente el tratamiento de la EHGNA. Se ha sugerido que una reducción de al menos 4-5% en el peso corporal (y preferiblemente mayor del 10%) puede ser recomendada como un objetivo terapéutico inicial en pacientes con EHGNA dado que se asocia a grados variables de respuesta bioquímica e histológica⁽⁶⁾. Igualmente, los niveles de ALT y AST mejoran con dietas con bajo contenido en grasas⁽¹¹⁾. Marchesini, et al trataron con metformina a pacientes con EHNA observando descenso de las transaminasas, de la resistencia a la insulina y del volumen hepático⁽¹²⁾. Dos fármacos utilizados en pacientes obesos, orlistat y sibutramina, han demostrado que las pérdidas de peso inducidas por estos tratamientos farmacológicos reducen la resistencia a la insulina y mejoran los marcadores bioquímicos de EHNA⁽¹³⁻¹⁴⁾. Otra posibilidad terapéutica son los antibióticos. El tratamiento con antibióticos orales que no son absorbidos inhibe la progresión de esteatosis a esteatohepatitis en animales con obesidad⁽²⁻³⁾.

Algunos estudios clínicos han demostrado que la combinación de cepas bacterianas (*S. salivarius*, *L. bifidus*, *L. acidophilus*, *L. Plantarum*, *L. casei*, *L. Bulgaricus*) mejora la bioquímica hepática en pacientes con EHGNA⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Es importante señalar en este sentido que las bacterias ácido lácticas han sido siempre un componente integral de la dieta humana. La administración de estos probióticos es capaz de producir una modificación de la flora intestinal y reduce las especies proinflamatorias⁽¹⁸⁾. Así, nuestro grupo había realizado previamente un ensayo clínico controlado con placebo, utilizando durante 3 meses un comprimido al día con solo dos cepas (500 millones de *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*)⁽¹⁹⁾. En este trabajo se demostró como la administración de probióticos, pero no la de placebo, disminuyeron los niveles séricos de alanina amino transferasa (67,7 + 25,1 U/L frente a 60,4 + 30,4 U/L, p < 0,05), aspartato aminotransferasa (41,3 + 15,5 U/L frente a 35,6 + 10,4 U/L; P < 0,05) y gammaglutamil transferasa (118,2 + 63,1 U/L frente a 107,7 + 60,8 U/L, p < 0,05).

Por otra parte, en animales con esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, el tratamiento con lactobacilos, incluyendo Vivomixx[®], demostró un efecto beneficioso sobre el daño hepático (6, 9, 17, 20). Recientemente, el tratamiento probiótico con Vivomixx[®] ha mostrado un efecto de modulación en la fibrosis hepática en un modelo murino de NAFLD (21). Quizás, estos efectos beneficiosos sobre las lesiones hepáticas no son secundarios solo a la producción de interleucina y se deben a una reducción del daño hepático mediado por endotoxina (22). Una disminución del estrés oxidativo podría ser otra manera de explicar esta mejora en la función hepática después del tratamiento con probióticos.

Existen otros estudios clínicos que apuntan en la misma dirección. Así, en un estudio aleatorizado reciente (Vivomixx[®] vs. Placebo) realizado en niños con EHNA se ha demostrado la mejoría de las transaminasas y la ecografía hepática (23) con la utilización del preparado probiótico. Finalmente, una reciente

revisión de la literatura muestra la utilidad de los probióticos en el tratamiento de la EHNA en pacientes obesos y/o diabéticos (24).

Es evidente que la exposición de un caso aislado posee no pocas limitaciones, como por ejemplo la falta de confirmación histológica tras el inicio del probiótico y la ausencia de controles mediante pruebas no invasivas.

En conclusión, este caso indica que la administración de dos sobres al día de Vivomixx[®] mejoró las concentraciones de transaminasas en un paciente obeso con EHNA de forma independiente a la pérdida de peso. **Los resultados de este caso están de acuerdo con observaciones previas y sugieren que, la modulación de la microbiota intestinal a través, por ejemplo, de la administración de probióticos es una alternativa atractiva de tratamiento a explorar en el futuro.**

Bibliografía

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980;55:434-438.
2. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993;42:548-551.
3. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez sagrado M, Conde R, Bellido D. Influence of insulin resistance and adipocytokines on elevated serum alanine aminotransferase in obese patients. *Arch of Medical Research* 2008;39:110-114.
4. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidity obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-229.
5. Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, Okada T, Angulo P. Effect of changes on body weight and lifestyle in non alcoholic fatty liver disease. *J of Hepatol* 2005;43:1060-1066.
6. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, Gonzalez M, González JM. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance. *Diab Res and Clin Pract* 2008;79:74-78.
7. Solga SF, Diehl AM. Non alcoholic fatty liver disease: lumen liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003;38:681-687.
8. Li Z, Yang SQ, Lin HZ. Probiotics and antibodies to TNF alpha inhibit inflammatory activity and improve non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-350.
9. De Santis A, Famularo G, De Simone C. Probiotics for the hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:323-324.
10. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1223.
11. Wang Y, Ausman LM, Russell RM, Greensberg AS, Wang XD. Increased apoptosis in high fat diet induced nonalcoholic steatohepatitis in rats is associated with c-jun NH2 terminal kinase activation and elevated proapoptotic Bax. *J Nutr* 2008;138:1866-1871.
12. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;15:358:893-894.
13. Harrison SA, Fincke C, Helsinki D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:623-628.
14. ZelberSagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, Ieshno M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. A double blind randomized placebo controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol hepatol* 2006;4:639-44.
15. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;12:189-192.
16. Loguercio C, De Simone T, Federico A. Gut liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002;97:7-9.
17. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terraciano F, Valeriano M. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:6:540-543.
18. Madrid AM, Hurtado C, Venegas. Long term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth and liver function. *AM J Gastroenterol* 2001;96:1251-255.
19. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SMH. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver disease. *Pros Soc Exp Biol med* 1994;20:243-247.
20. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15:1090-5.
21. Velayudham A, Dolganiuc A, Ellis M, Petrasek J, Koyds K. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced non-alcoholic steatohepatitis model in mice. *Hepatology* 2009;49:989-997.
22. Barreto R, Marotta F, Naito Y. La manipolazione della flora bacteria intestinales reduce ol danno epatico etanolo.indotto e l'endotossinemia: Confronto sperimentales tra un nuovo, probiotico ed il metronidazole. *Gastroenterol Intern* 1999;12:55-61.
23. Alisi A. The beneficial effect of VSL3 in obese children with non alcoholic steatohepatitis. *ALim Oharmacol Ther* 2014;39:1276-1285.
24. Sáez-Lara M.J, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda F.J, Plaza-Díaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17(6) 928.