

MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER

EFICACIA DE LA INTERVENCIÓN CON PROBIÓTICOS EN LA REDUCCIÓN DEL COLESTEROL LDL EN SUJETOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA: una revisión sistemática

**MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y
METABOLISMO**

CURSO 2024-2025

AUTOR/A: MARINA TORRAS AMENGUAL

TUTOR/A: CÈLIA RODRÍGUEZ BORJABAD

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. MÉTODOS	4
3. RESULTADOS	6
4. DISCUSSION.....	12
5. CONCLUSION	17
6. BIBLIOGRAFIA	18
7. ANEXOS.....	23

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de mortalidad a nivel global, siendo colesterol LDL (C-LDL) elevado un factor de riesgo clave. Los probióticos han surgido como una estrategia terapéutica prometedora para el manejo de la hipercolesterolemia. Esta revisión sistemática busca evaluar la eficacia de los probióticos en la reducción del C-LDL (>130 mg/dL) mediante el análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados entre 2010–2025. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y Web of Science, donde se identificaron 1.267 estudios de los cuales 15 cumplían con los criterios de inclusión.

Los resultados demostraron que cepas específicas como *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 (-11.64% a las 9 semanas), *L. plantarum* ECG 13110402 (-28.4% a las 6 semanas), *L. paracasei* TISTR 2593 (-15.56% a los 90 días) y *Bifidobacterium longum* CCFM1077 (-4.7% a las 6 semanas) redujeron significativamente el C-LDL, con variaciones dependientes de la dosis, formulación y duración del tratamiento. Los mecanismos propuestos incluyen la actividad de la enzima bile salt hydrolase (BSH) y la modulación de los receptores nucleares FXR/LXR en el metabolismo del colesterol. Sin embargo, la heterogeneidad en los diseños, el pequeño tamaño muestral y la variabilidad en el control dietético limitan la generalización de los resultados.

En conclusión, ciertos probióticos muestran efectos significativos en la reducción de C-LDL, respaldando su potencial como terapia coadyuvante en la hipercolesterolemia. Futuros ECA con un seguimiento a largo plazo, son necesarios para estandarizar cepas, dosis y clarificar su aplicabilidad clínica.

Palabras clave: probióticos, colesterol LDL, hipercolesterolemia, revisión sistemática, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) remain a leading cause of global mortality, with elevated LDL cholesterol (LDL-C) being a key modifiable risk factor. Probiotics have emerged as a promising therapeutic strategy for managing hypercholesterolemia. This systematic review evaluates the efficacy of probiotics in reducing LDL-C (>130 mg/dL) through analysis of randomized controlled trials (RCTs) published between 2010-2025. This systematic search in PubMed and Web of Science identified 1.267 studies, of which 15 met the inclusion criteria.

Results showed that specific strains, particularly *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 (-11.64% at 9 weeks), *L. plantarum* ECG 13110402 (-28.4% at 6 weeks), *L. paracasei* TISTR 2593 (-15.56% at 90 days) and *Bifidobacterium longum* CCFM1077 (-4.7% at 6 weeks) achieved significant LDL-C reductions, with variations depending on dosage, formulation and treatment duration. Proposed mechanisms include bile salt hydrolase (BSH) enzyme activity and modulation of nuclear receptors FXR/LXR in cholesterol metabolism. However, study design heterogeneity, small sample sizes, and variability in dietary control limit result generalizability.

In conclusion, select probiotics show clinically meaningful LDL-C reduction effects, supporting their potential as adjuvant therapy for hypercholesterolemia. Future RCTs with long-term follow-up are needed to standardize strains, dosages, and clarify clinical applicability.

Keywords: Probiotics, LDL cholesterol, hypercholesterolemia, systematic review, cardiovascular risk.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen una de las principales causas de mortalidad a nivel global, representando aproximadamente el 32% de todas las muertes anuales según la OMS (1). Entre los factores de riesgo modificables se encuentra el hipercolesterolemia, particularmente el aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), que es reconocido como un factor causal directo en el desarrollo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares (2).

En la búsqueda de alternativas terapéuticas para el manejo de la hipercolesterolemia encontramos los probióticos, que han despertado un creciente interés en los últimos años. Según la FAO/OMS, se definen como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped” (3). Estos se comercializan en diferentes formatos como cápsulas, polvos o en productos fermentados (4).

Estudios recientes han establecido una relación entre la composición de la microbiota intestinal y el metabolismo lipídico, observando un aumento de bacterias proinflamatorias (como Enterobacterias) y una disminución de especies productoras de ácidos grasos de cadena corta en pacientes con ECV (5,6). En este contexto, se ha propuesto que ciertas cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* podrían modular la homeostasis del colesterol mediante la inhibición de su absorción intestinal, la degradación de sales biliares y su consecuente excreción fecal en animales y en modelos in vitro (7,8). Por otro lado, algunos metaanálisis sugieren que la suplementación con probióticos, especialmente *L. reuteri* y *L. plantarum* (9), pueden inducir reducciones significativas en los niveles de C-LDL en humanos con hipercolesterolemia leve a moderada (10). Sin embargo, persisten controversias debido a la heterogeneidad en los diseños de estudio, las cepas utilizadas y las diferencias en las características basales de las poblaciones estudiadas.

Hipótesis y objetivos

Basados en esta evidencia, se plantea como hipótesis que la suplementación con probióticos específicos puede reducir significativamente los niveles de C-LDL en sujetos con hipercolesterolemia, definida como C-LDL >130 mg/dl.

El objetivo principal de esta revisión es evaluar críticamente la evidencia científica disponible sobre la eficacia de los probióticos en la reducción de C-LDL, mediante el análisis sistemático de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2010-2025. Como objetivos secundarios se busca evaluar las cepas más efectivas, determinar la duración más óptima del tratamiento y analizar los mecanismos de acción propuestos por los cuales disminuyen el C-LDL.

Justificación

La relevancia de esta revisión radica en la necesidad de actualizar la evidencia existente, considerando que la mayoría de revisiones sistemáticas previas incluyen estudios más antiguos, estudios in vitro o en animales y metodologías heterogéneas o poblaciones sin hipercolesterolemia definida. Un análisis riguroso que se focalice en pacientes con niveles de C-LDL por encima de 130mg/dl podría proporcionar recomendaciones clínicamente aplicables para el manejo complementario de la hipercolesterolemia y clarificar su potencial terapéutico en este contexto.

2. MÉTODOS

2.1 Bases de datos y estrategia de búsqueda:

Se realizó la búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y Web of Science en marzo de 2025. La estrategia de búsqueda utilizada fue: (((("probiotics"[All Fields]) OR ("probiotics"[MeSH Terms]) OR ("probiotics/administration and dosage"[MeSH Terms]) OR ("probiotics supplements"[All Fields]) OR ("probiotics supplementation"[All Fields])) AND (("cholesterol ldl"[All Fields]) OR ("cholesterol, ldl"[MeSH Terms]) OR ("cholesterol ldl analysis blood"[All Fields]) OR ("hypercholesterolemia"[MeSH Terms]) OR ("dyslipidemias"[MeSH Terms]) OR ("lipid metabolism"[MeSH Terms])))). Filters: 2010-2025. Humans.

Como resultado, se identificaron 1267 estudios. Tras eliminar los duplicados y realizar un cribado inicial basado en el título y el resumen, se evaluaron 155 artículos para su elegibilidad. Finalmente, 15 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión, fueron seleccionados para el análisis (Figura 1).

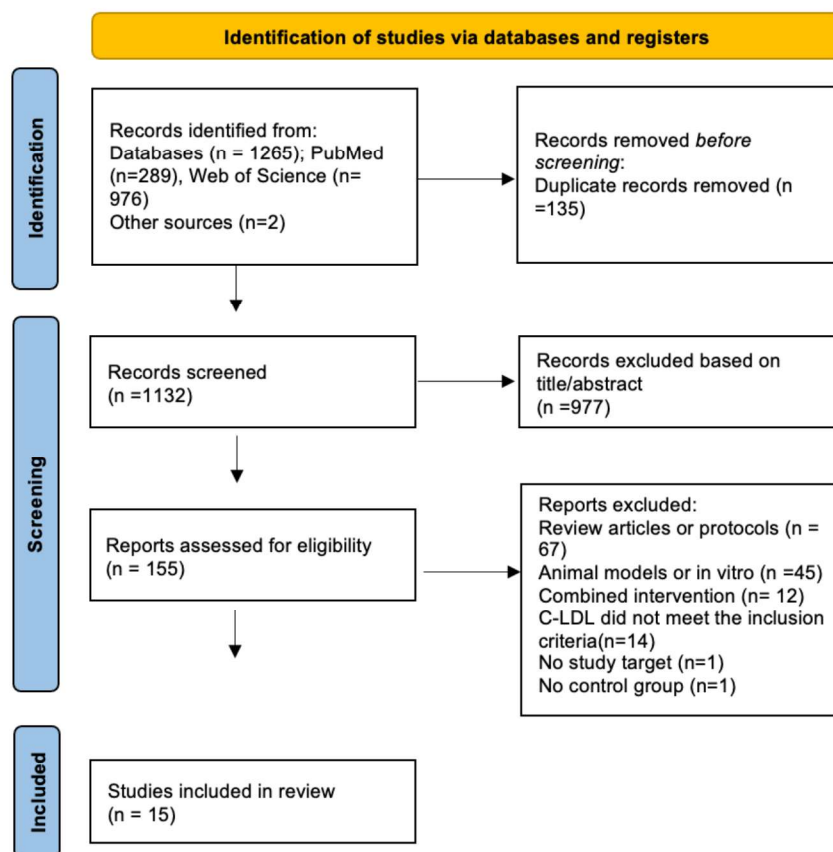


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para la selección de estudios.

2.2 Criterios de inclusión:

- Tipo de estudios: ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
- Población: pacientes de todas las edades.
- Nivel de colesterol-LDL plasmático por encima de los 130 mg/dl.
- Estudios que comparan con un grupo control y/o grupo con varias cepas de probióticos.
- Los criterios detallados se presentan en la tabla PICO (Tabla 1 Anexos).

2.3 Criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas, protocolos o guías clínicas.
- Estudios que no fueran ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
- Estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión respecto a las concentraciones plasmáticas colesterol LDL (>130 mg/dl).
- Estudios que no reportaron los resultados de interés.
- Estudios realizados in vitro o en modelos animales.

- Estudios que combinaban la intervención con otros nutraceuticals o fármacos.

2. 4 Síntesis de datos

Se extrajeron los datos de cada estudio seleccionado, incluyendo el diseño del estudio y el tipo, las características de la intervención probiótica (tipo, duración y dosis), los parámetros demográficos de los participantes (número, sexo, edad, índice de masa corporal (IMC) y valores basales de C-LDL) y los resultados principales (reducción del C-LDL sérico en valores absolutos y/o porcentuales). Los datos numéricos se sintetizaron en una tabla resultados, expresando los resultados como reducción porcentual respecto a los valores basales y la reducción neta frente al placebo. Cuando los estudios reportaban únicamente valores absolutos, se calcularon los porcentajes de cambio relativo para homogenizar la presentación de resultados (Tabla 2). En los casos aplicables, la reducción neta se calculó como la diferencia entre los cambios porcentuales de cada grupo, según la siguiente fórmula: $(\Delta\% \text{ probiótico}) - (\Delta\% \text{ placebo})$ (13,17).

3. RESULTADOS

Los estudios analizados en esta revisión son todos ensayos clínicos controlados y aleatorizados con grupo placebo. La mayoría de los artículos se realizaron en adultos con hipercolesterolemia, excepto un estudio que incluyó una población pediátrica con dislipemia (14) y otro con sujetos con hiperlipidemia (23).

La mayoría de los estudios mostraron una reducción en los niveles de colesterol LDL tras la suplementación con probióticos, con disminuciones que oscilaron entre 4% y el 15% en comparación con el grupo placebo, dependiendo de la cepa utilizada, la dosis administrada y las características de la población estudiada. No obstante, algunos estudios no reportaron una reducción neta en comparación con el grupo placebo. El resumen de los artículos se encuentra en la Tabla 2 de Anexos.

Lactobacillus reuteri

Entre los probióticos evaluados, *Lactobacillus reuteri* demostró una eficacia significativa en dos estudios multicéntricos. El primero analizó el efecto de un

yogur enriquecido con *L. reuteri* NCIMB 30242 (microencapsulado) en 114 participantes. El diseño del estudio comprendió: 2 semanas de lavado, seguidas de 2 semanas de run-in (consumo de placebo con recomendaciones dietéticas basales) y finalmente 6 semanas de tratamiento activo con ingesta diaria de dos unidades del yogur probiótico (5×10^9 UFC por porción). Los resultados mostraron una reducción neta del C-LDL en el grupo de intervención del 8,92% frente al placebo ($p = 0,016$). Respecto a los cambios intragrupos, mientras que el grupo de tratamiento presentó una disminución relativa de -7,54 % respecto a sus valores basales correspondientes a -0.37mmol ($\approx -12,8\text{mg/dl}$), el grupo placebo experimentó un incremento del 1,38 % (11).

Por otra parte, el segundo estudio evaluó la eficacia del tratamiento con *L. reuteri* NCIMB 30242 en cápsulas (de 2×10^9 UFC/día) durante 9 semanas de tratamiento en 127 adultos, con un diseño que incluyó 2 semanas de lavado y 2 semanas de run-in con placebo antes del tratamiento. Los resultados reportaron una reducción neta del C-LDL a la semana 6 de tratamiento frente al placebo del 11.56 % ($p < 0.001$), equivalente a una disminución de -0.37mmol/l ($\approx 14,3\text{mg/dl}$) y a la semana 9 del 11.64% ($p < 0.001$) correspondientes a una disminución de -0.30mmol/l ($\approx 11,6\text{mg/dl}$). En cuanto al cambio relativo respecto los valores basales, el grupo probiótico presentó una disminución del -7.95% a la semana 6 y del -6.33% al final del tratamiento, mientras que en el grupo placebo aumentó un 3.61% ($p < 0.001$) y un 5.30% ($p = 0.001$) respectivamente (12).

Lactobacillus plantarum

Otra especie evaluada en 5 estudios fue *Lactobacillus plantarum*. El primero de ellos, un estudio unicéntrico y prospectivo, evaluó la eficacia del tratamiento con una combinación de tres cepas de *L. plantarum* (CECT 7527, CECT 7528 y CECT 7529) administradas en cápsulas que contenían 1.2×10^9 UFC diarias durante 12 semanas en 60 sujetos. A la semana 6 del tratamiento, no se encontraron diferencias significativas de colesterol LDL entre los grupos. Sin embargo, a las 12 semanas, el grupo tratado mostró una reducción relativa del C-LDL de -14.7% respecto a los valores basales ($p < 0.05$), mientras que en el grupo placebo la reducción fue del -5.8% ($p < 0.05$), aunque esta diferencia entre grupos no alcanzó la significación estadística ($p = \text{NS}$) con una reducción neta frente al placebo de -8.9%. Tras un período de lavado de 4 semanas, los efectos

del tratamiento disminuyeron, pero aún se mantuvo una reducción significativa de -12.3% en el grupo de tratamiento frente al -5.6% en el grupo placebo respecto a los valores basales. Además, se realizó un análisis estratificado según los valores basales iniciales del colesterol total, dividiendo los participantes en dos grupos: HIV (251- 300mg/dl) y LIV (<250mg/dl). En el grupo de HIV se observó una reducción significativa del C-LDL del -17.6% respecto a sus valores basales a las 12 semanas ($p < 0.05$) en el grupo probiótico, mientras que el grupo placebo aumentó un 2% ($p < 0.05$). En el grupo de LIV, la reducción fue del -11.5% ($p < 0.05$), pero no fue significativa en comparación con el grupo placebo ($p < 0.10$) (13).

Un segundo estudio evaluó las mismas cepas de *L. plantarum* (CECT 7527, CECT 7528 y CECT 7529) en cápsulas ($> 1.2 \times 10^9$ UFC/día) durante 12 semanas de tratamiento y 4 semanas de seguimiento post-tratamiento en 60 sujetos. A las 6 semanas, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el placebo. Sin embargo, a las 12 semanas el grupo de tratamiento mostró una reducción de C-LDL de -24,4 mg/dl ($\approx -14.6\%$) respecto a los valores basales, en comparación con el grupo placebo de -9,8 mg/d ($\approx -5.8\%$), que representó una reducción neta de -8.4% ($p = < 0.001$). Tras las 4 semanas de seguimiento post-tratamiento, la reducción en el grupo probiótico disminuyó a -20,5 mg/dl ($\approx -12.3\%$) respecto a sus valores basales y a -9.5 (-5.6%) en el grupo placebo, manteniéndose la significancia estadística entre grupos (< 0.001) (16). El tercer estudio, un ensayo piloto, evaluó la cepa *L. plantarum* ECGC13110402 en cápsulas (4×10^9 UFC/día) durante 6 semanas en 16 sujetos, seguido de un periodo de lavado de 3 semanas. A las 3 semanas, el grupo probiótico redujo el C-LDL en -0,52 mmol/L ($\approx -20,1$ mg/dl; -11.4%) respecto a los valores basales, frente al aumento de 0,29mmol/L ($\approx 11,2$ mg/dl) ($p = 0.01$) en el grupo placebo. A la semana 6, la reducción en el grupo de tratamiento fue de -0.55 mmol/L ($\approx -21,3$ mg/dl; -12.1%), mientras que en el placebo aumentó un 0,56mmol/L ($\approx 21,7$ mg/dl), con una reducción neta de -28.4% en el grupo de tratamiento respecto al placebo ($p = 0.001$). Tras el periodo de lavado (semana 9), los niveles de C-LDL en el grupo probiótico volvieron a valores cercanos a los basales: -0.09 mmol/L (≈ -3.5 mg/dl), sin diferencias significativas frente al placebo ($p = 0.81$) (19).

El cuarto estudio analizado, utilizó la cepa *L.plantarum Inducia* administrada mediante un yogur batido diario en dos ensayos clínicos paralelos realizados simultáneamente. En el primer estudio (JOG 4BC) incluyó 136 sujetos que recibieron una dosis de 5.9×10^9 UFC/día, mientras que el segundo (JOG 5) contó con 105 sujetos que recibieron una dosis de 2×10^9 UFC/día.

En el estudio JOG 4BC se observó una disminución del C-LDL de -0.13 mmol/L (≈ -4.06 mg/dl; -3.71%) ($p=0.029$) después de 8 semanas de intervención, con una diferencia marginalmente significativa frente al placebo en el análisis post-hoc ($p=0.051$). Por otro lado, el estudio JOG 5 mostró una reducción menor de C-LDL de -0.08 mmol/L (≈ -3.1 mg/dl; -2.0%) ($P=0.269$), pero con una diferencia significativa frente al placebo en participantes con IMC normal ($p=0.042$). Además, el análisis post-hoc reveló que la reducción fue más pronunciada en sujetos con niveles basales de colesterol total en rango límite (≥ 6.0 mmol/L) (21).

El último estudio, incluyó 86 sujetos que tomaron cápsulas diarias con tres cepas de *L. plantarum* (CECT7527, 7528 y 752) con una dosis de 1.2×10^9 UFC en una proporción 1:1:1 durante 12 semanas. El grupo probiótico tubo una disminución del C-LDL de -6,6 mg/dl respecto a los valores basales, correspondiente a una reducción de -3.2%, mientras que el grupo placebo aumentó 2,3mg/dl ($p = 0.006$) (22).

Lactobacillus paracasei

Esta especie fue evaluada en tres estudios. El primer estudio evaluó la cepa *L.paracasei* HII0 en 52 sujetos tailandeses. Los participantes recibieron diariamente un sobre que contenía $1,25 \times 10^{10}$ UFC de la cepa probiótica disueltas en agua, durante un período de 12 semanas. Los resultados mostraron una disminución en los niveles de C-LDL de -11,11 mg/dl (-7.8%) respecto a los valores basales, en comparación con el grupo placebo que fue de -5,48 mg/dl, pero sin llegar a la significancia estadística entre grupos ($p=0.422$). En cambio, se observó una diferencia significativa entre la semana 6 y la 12 de tratamiento, donde el grupo probiótico redujo los niveles de C-LDL en -9,9 mg/dl frente al placebo que aumentó un 0,16 mg/dl ($p=0.021$) (18).

El segundo estudio analizó la cepa *L. paracasei* TISTR 2593 en 46 participantes, usando cápsulas con una dosis de 1.05×10^9 UFC diarias durante 90 días. A los 45 días de tratamiento, el grupo probiótico presentó una reducción de los niveles de C-LDL de -17,75 mg/dl ($p < 0.05$), frente a un aumento de 10,26 mg/dl en el placebo, respecto a los valores basales y con una reducción neta de -11.3% ($p < 0.05$). A los 90 días, la disminución del grupo tratamiento fue de -17.52% mg/dl ($p < 0.05$), mientras que el placebo aumentó un - 11,39 mg/dl respecto a los valores basales, lo que resultó en una reducción neta de - 15.56% ($p < 0.05$) (20).

El tercer estudio, un estudio piloto uncicéntrico y prospectivo, también evaluó la cepa TISTR 2593 en 22 sujetos en formato cápsula con la misma dosis durante 90 días. Los resultados mostraron una disminución de los valores de C-LDL respecto a sus valores basales de -17 mg/dl que correspondían a una reducción de -11.3% ($p = 0.038$) en el grupo probiótico, en comparación con el placebo que aumentó 11.30mg/dl, con una diferencia significativa entre grupos ($p = 0,027$) (24).

Bifidobacterium longum

Sólo hay un estudio incluido que evaluara la eficacia de esta bacteria, donde se analizó la cepa *B. longum* CCFM1077 en 55 sujetos con hiperlipidemia. Los participantes tomaron un sobre diario disuelto en agua con una dosis de 1×10^{10} UFC durante 6 semanas. Después del tratamiento, el grupo probiótico mostró una disminución significativa del C-LDL de -0.59mmol/l (-22,8mg/dl), equivalente a una reducción del -13,8% respecto a los valores basales ($p < 0.01$), en comparación con el placebo que aumentó un 0.06mmol/l (≈ 2.3 mg/dl). La reducción neta al final del tratamiento en el grupo probiótico frente al placebo fue de -4.7% ($p < 0.01$) (23).

Combinación de cepas probióticas

Cuatro estudios evaluaron un tratamiento con combinación de varias cepas de probióticos. El primero, un ensayo clínico de brazos cruzados, con un diseño de estudio que incluyó 4 semanas de “run-in diet”, seguido de 12 semanas de tratamiento, 4 semanas de lavado y 12 semanas de tratamiento alterno. Se incluyeron 38 niños de 6-18 años con dislipemia que recibieron una combinación

de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* MB 2409, *Bifidobacterium bifidum* MB 109 y *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BL04 en una dosis de 1×10^9 UFC por cepa al día en formato cápsulas. Los resultados mostraron una reducción del C-LDL en el grupo probiótico del -8.7% respecto a los valores basales ($p=0.0001$), en comparación con el grupo placebo que presentó reducción del -6.3% ($p=0.0007$) y con una reducción neta del tratamiento frente al placebo del -3.8% ($p=0.0017$) (14).

El segundo estudio, evaluó la eficacia de un tratamiento probiótico con dos cepas diferentes: *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* en formato cápsula tres veces al día (1×10^9 UFC/cepa) en 64 sujetos durante un período de 6 semanas. Al final del estudio se observó una disminución en los niveles del C-LDL de -4,2 mg/dl ($\approx -2.6\%$; $p=NS$), en comparación con placebo que aumentó 22.6 mg/dl, con una diferencia media entre grupos de -28.2 mg/dl ($p<0.01$) (15).

El tercer estudio analizó la eficacia de una fórmula láctea probiótica (PMF) en 40 sujetos durante 10 semanas de tratamiento y 2 semanas de seguimiento (post-tratamiento). La PMF contenía *Lactobacillus acidophilus* (La5) y *Bifidobacterium Lactis* (Bb12) en dosis de 2×10^6 UFC por cepa, 2 veces al día. A las 6 semanas de tratamiento el grupo probiótico disminuyó el C-LDL un -12,3mg/dl ($\approx 9.1\%$, $p<0.05$) respecto a sus valores basales, mientras que el grupo placebo aumentó un 1,94 mg/dl, con diferencias significativas entre grupos ($p<0.01$).

A la semana 10 del tratamiento, el grupo probiótico redujo el C-LDL en -14,4mg/dl (-10.4% , $p<0.05$), frente a un aumento de 4,77 mg/d en el grupo placebo, con una reducción neta de -14,7% ($p<0.01$). A la semana 12, período de seguimiento, el grupo probiótico mostró valores de C-LDL similares los basales (-0,72 mg/dl) y la diferencia entre grupos no fue significativa ($p>0.05$) (17).

El último estudio con 51 sujetos y una duración de 8 semanas, comparó dos grupos de tratamiento probiótico y un grupo control. El tratamiento I consistió en la administración diaria de una cápsula con *Lactobacillus rhamnosus* GG (1×10^6 UFC), mientras que el tratamiento II combinó *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium animalis subsp.lactis* (1×10^9 UFC/cepa). Los resultados mostraron una reducción no significativa del C-LDL en ambos grupos probióticos; -0.5 mg/dl ($\approx -0.3\%$; $p=0.862$) en el tratamiento I y -5.53 mg/dl (-3.85% ;

p=0.142) en el tratamiento II, frente a -1.44 mg/dl ($\approx -1.1\%$; p=0.451) en el placebo, sin diferencias estadísticas entre grupos (p = 0.23) (25).

4. DISCUSSION

El análisis de los estudios incluidos en esta revisión revela múltiples vías potenciales mediante las cuales los probióticos podrían ejercer su efecto hipocolesterolemizante. Entre estas, destaca la actividad de la enzima bile salt hydrolase (BSH) uno de los mecanismos mejor caracterizado para explicar la capacidad que tienen ciertas cepas probióticas como *L. reuteri* y *L. plantarum* en reducir el C-LDL (26,27). En estudios in vitro y en animales, se demostró que tenían una elevada actividad BSH, sugiriendo que tienen una alta capacidad para desconjugar los ácidos biliares, liberando ácidos biliares libres (26,28,29). Este proceso reduce la reabsorción intestinal de ácidos biliares, incrementando su excreción fecal y estimulando al hígado para sintetizar nuevas sales biliares a partir del colesterol circulante (11,30). Lo que convierte a la actividad BSH como un factor determinante de la eficacia de estos probióticos. Como se ha demostrado en los resultados, existen diferentes probióticos con efecto hipocolesterolemizante.

L. reuteri

En los dos estudios evaluados que utilizaron la cepa *L. reuteri* NCIMB 30242 (11, 12), se observó una reducción del C-LDL del 8.92% a las 6 semanas cuando el probiótico se administró en formato microencapsulado en yogur (11) y una reducción más pronunciada del 11.64% a las 9 semanas cuando se administró en cápsulas (12). Estas diferencias podrían atribuirse a la forma de administración, ya que las cápsulas podrían garantizar una mayor viabilidad y estabilidad de las bacterias en el tracto gastrointestinal y de almacenamiento, optimizando así su actividad BSH. Los autores sugirieron que el efecto podría no haber alcanzado su máximo potencial, indicando que periodos más prolongados podrían generar mayores beneficios (11), aunque la reducción del C-LDL en el segundo estudio ya era de 11.56% a las 6 semanas de tratamiento (12).

Por otro lado, mientras que en el primer estudio no se detectaron cambios en la excreción fecal de ácidos biliares desconjugados (11), el segundo reportó un

aumento significativo en los niveles plasmáticos de ácidos biliares desconjugados (+1.0 $\mu\text{mol/L}$) y una reducción de los esteroides vegetales (marcadores de la absorción de colesterol) (12), lo que sugiere que la actividad BSH podría modular el perfil de ácidos biliares circulantes más que su excreción directa. Además, se ha propuesto que hay otros mecanismos de acción implicados en el proceso, como la modulación de receptores nucleares Farnesoid X (FXR) i Liver X (LXR). En este proceso, los ácidos biliares desconjugados actúan como ligandos débiles del receptor FXR, reduciendo su activación. Esto disminuye la expresión de Small Heterodimer Partner (SHP), un inhibidor de la enzima 7 α -hidroxilasa (CYP7A1), clave en la conversión de colesterol en ácidos biliares (30,31). Además, la menor activación de FXR desinhibe el receptor LXR, que promueve la expresión de los transportadores ABCG5/G8 en enterocitos y hepatocitos, facilitando la efusión de colesterol hacia la luz intestinal y la bilis (32).

L.plantarum

los estudios que analizan la cepa *L. plantarum* (13,16,19,21,22) presentan resultados heterogéneos, con reducciones más modestos del C-LDL. Los estudios Fuentes et al. (2013 y 2016) analizaron la combinación de cepas *L.plantarum* (CECT 7527, CECT 7528 y CECT 7529) administrada en cápsulas diarias, observando reducciones significativas en el C-LDL después de las 12 semanas de tratamiento (13,16), a diferencia de la cepa *L. reuteri* que mostró efectos significativos a las 6 semanas.

En el estudio Fuentes (2013), aunque el grupo probiótico mostró una reducción significativa del C-LDL respecto a sus valores basales, el grupo placebo también presentó una disminución, resultando en diferencias no significativas entre grupos a las 12 semanas (13). Esto podría atribuirse a la dosis más baja del probiótico (1.2×10^9 UFC/día), aunque estudios en modelos animales sugiere que dosis menores (5×10^7 UFC/ml) pueden ser suficientes para observar diferencias significativas en el C-LDL (33). También podría influir el pequeño tamaño muestral ($n=60$), que podría subestimar el efecto.

Cabe destacar que los resultados fueron más pronunciados en sujetos con niveles basales de colesterol total elevados ($> 250\text{mg/dl}$), sugiriendo que la eficacia de la cepa podría ser proporcional al riesgo cardiovascular de los

pacientes (13). Este hallazgo se alinea con estudios posterior como en el de Štšepetova et al. (2023), donde la cepa *L. plantarum* Inducia mostró mayor eficacia en participantes con niveles de colesterol total (>6 mmol/L) e IMC normal, aunque la falta de control dietético y la heterogeneidad en la composición de la muestra (mayor proporción de mujeres) limitan la generalización de los resultados (21).

El estudio Fuentes (2016) tampoco mostró diferencias significativas a las 6 semanas, solo a las 12 semanas (-8.4% de C-LDL) (16). Este efecto tardío podría reflejar la naturaleza progresiva y acumulativa de la acción probiótica, donde la producción de ácidos grasos de cadena corta requiere tiempo para modular la microbiota intestinal y inducir cambios en el metabolismo hepático del colesterol. Como también demostró Degirolamo et al. (2011) al observar que los metabolitos microbianos necesitan un tiempo prolongado para regular significativamente la expresión de genes metabólicos en el hígado (34).

Ambos estudios (Fuentes 2013 y 2016) incluyeron un período de lavado de 4 semanas tras el tratamiento, donde los niveles de C-LDL se mantuvieron más bajos que los basales pero sin conservar el efecto completo del tratamiento. Esto sugiere que la ingesta continuada del probiótico es necesaria para mantener los beneficios (16). Las reducciones más modestas del C-LDL en estos estudios también podrían deberse a factores de confusión. Ambos ensayos proporcionaron recomendaciones de estilo de vida (Estrategia NAOS) a todos los participantes, lo que podría haber diluido las diferencias entre grupos al mejorar los perfiles lipídicos incluso en el grupo placebo. Y la falta de control sobre la adherencia a estas recomendaciones dificulta la interpretación del efecto específico del probiótico (13,16). En contraste, en el estudio Kerlikowsky F et al. (2023), donde se evaluaron las mismas cepas con una dosis similar, los resultados también mostraban una reducción de C- LDL moderada de -3.2% a las 12 semanas, pero significativa en comparación con el grupo placebo. En este caso, no siguieron recomendaciones dietéticas, ni se monitorizó la ingesta dietética, por lo que podría haber sesgos en la interpretación de los resultados (22).

Por otro lado, el estudio piloto de Keleszade E et al. (2022), reportó una reducción del 28.4% en el C-LDL tras 6 semanas de suplementación con *L.plantarum* ECG 13110402, esto podría explicarse por su alta actividad de

desconjugación de los ácidos biliares y resistencia a los ácidos gástricos y pancreáticos demostrada in vitro (35) en comparación con otras cepas. También influye el tamaño muestral (n=16), al ser muy pequeño limita la extrapolación de los resultados, pero podría ser una diana terapéutica prometedora (19).

L.paracassei y Bifidobacterium longum

Otras cepas con reducciones importantes fueron de la especie *L. paracassei*. La cepa HII01 mostró una reducción progresiva del C-LDL, con una disminución significativa entre las semanas 6 y 12. Sin embargo, la comparación global al final del estudio no alcanzó significancia estadística (p=0.422), lo que podría deberse a la variabilidad individual o a la falta de control de la dieta, que explicaría el aumento de TG i C-LDL en el grupo placebo al final del tratamiento (18). En contraste, la cepa TISTR 2593 demostró una eficacia más robusta, con reducciones significativas del C-LDL tanto a los 45 días (-11.3%, p<0.05) como a los 90 días (-15.56%, p<0.05) (20). Estos resultados sugieren que la formulación en cápsulas y la dosis utilizada ($1,05 \times 10^9$ UFC/día) podrían ser factores clave para su mayor eficacia. Además, el tercer estudio con la misma cepa corroboró estos hallazgos, mostrando una reducción del -11,3% (p=0.038) en el grupo probiótico, lo que refuerza la consistencia de los beneficios de esta cepa específica (24). En concreto, también se detectaron niveles séricos elevados de ApoE en el grupo probiótico, que los autores señalan que podría relacionarse con la disminución del C-LDL (20). Aunque la evidencia epidemiológica sugiere que los niveles altos de ApoE en plasma podrían incrementar el riesgo de cardiopatía isquémica, independientemente del genotipo (36). Esta contradicción subraya la complejidad del metabolismo lipoproteico, mientras que la Apo E media la depuración hepática de LDL y VLDL, su sobreproducción en estados inflamatorios puede reflejar disfunción metabólica (24).

Por otro lado, *Bifidobacterium longum* CCFM1077 mostró una reducción rápida y significativa del C-LDL (-13.8%, p<0.01) en solo 6 semanas (23). Esta cepa, también ha demostrado tener una alta capacidad para degradar sales biliares, lo que promueve la utilización de colesterol para su síntesis y en consecuencia, reduce los niveles circulantes (37). Sin embargo, ni este estudio ni los estudios con *L. paracasei* detectaron cambios significativos en los ácidos biliares

desconjugados en plasma, lo que indica que otras vías como la modulación de la microbiota o la producción de ácidos grasos de cadena corta podrían ser prioritarias.

A pesar de estos hallazgos positivos, es importante destacar las limitaciones de los estudios en estas dos cepas, como el tamaño muestral reducido y el poco control de la dieta, además de haberse hecho en población tailandesa, que puede limitar la generalización de los resultados.

Combinación de cepas probióticas

El estudio de Guardamagna et al. (2014) demostró una reducción significativa del C-LDL (-8.7%) en niños con dislipidemia tras 12 semanas de tratamiento con *Bifidobacterium animalis*, *B. bifidum* y *B. longum*, superando al placebo en un -3.8% ($p=0.0017$) (14). Los cambios absolutos fueron relativamente pequeños cuando se compararon estadísticamente los dos grupos, lo que limita un posible sesgo atribuible al régimen dietético, al no ser controlado. También podría deberse a su diseño cruzado y el período de lavado de 4 semanas, todo y que los autores consideraron adecuado para evitar el posible efecto de arrastre del probiótico. En cambio, en el estudio de Rerksuppaphol et al. (2015). con *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* mostró una reducción modesta del C-LDL (-2.6%), pero con una diferencia clínicamente relevante frente al placebo ($p<0.01$) (15). La corta duración (6 semanas) podría haber limitado el máximo efecto terapéutico de las cepas probióticas, como sugieren metaanálisis que respaldan intervenciones más prolongadas, en los cuales los estudios de más de 8 semanas tenían un efectos más notables sobre el C-LDL en comparación con los de menos de 8 semanas (38).

El estudio de Chiu HF et al. (2021) con *L. acidophilus* y *B. lactis*, *L. casei* suplementados en una fórmula láctea evidenció una reducción del C-LDL (-10.4% a las 10 semanas), pero el efecto desapareció tras suspender el tratamiento, destacando la necesidad de consumo continuado (17). En este contexto, la matriz láctea se ha descrito que podría mejorar la supervivencia bacteriana a través del tránsito gastrointestinal. Varias cepas como *L. acidophilus*, *L. casei* y *Bifidobacterium* integran los probióticos más estudiados en productos lácteos a base de leche fermentada (39).

Por último, Okburan et al. (2024) no encontraron diferencias significativas ni con *L. rhamnosus* GG, ni tampoco con la combinación de *L. acidophilus* + *B. animalis*, posiblemente por la heterogeneidad poblacional o la elección de cepas menos efectivas (25). También podría haber influido la variabilidad entre sujetos, al tener niveles iniciales de C-LDL muy dispares, con rangos amplios en la desviación estándar. Esto podría haber diluido el efecto estadístico al agrupar respuestas muy diferentes.

En conclusión, los probióticos multicepa, especialmente *Bifidobacterium*, muestran potencial para reducir el C-LDL, aunque su eficacia varía según el contexto. Futuros estudios deben estandarizar protocolos para clarificar su papel en el manejo de la hipercolesterolemia, considerando factores como la duración del tratamiento, la selección de cepas específicas, la matriz de administración y unas características individuales más uniformes en los pacientes.

5. CONCLUSION

En conclusión, esta revisión sistemática demuestra que determinadas cepas probióticas, particularmente *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242, *Lactobacillus plantarum* ECG 13110402, *Lactobacillus paracasei* TISTR 2593 y *Bifidobacterium longum* CCFM1077 pueden reducir significativamente los niveles de C-LDL, aunque su eficacia varía según la formulación, dosis y características de la población. Los mecanismos hipocolesterolemiantes parecen involucrar la actividad de la enzima BSH y la modulación de los receptores FXR/LXR, aunque la heterogeneidad en los resultados subraya la necesidad de estudios más rigurosos que analicen las concentraciones plasmáticas de ácidos biliares y otros metabolitos clave. Futuras investigaciones deberían centrarse en diseños a largo plazo, con mayor control de variables confusoras como la dieta y en la optimización de formulaciones para garantizar la viabilidad bacteriana y la reproducibilidad de efectos. Aunque los probióticos emergen como una estrategia complementaria prometedora, su implementación clínica requiere evidencia más sólida que confirme su eficacia, seguridad y mecanismos de acción en poblaciones específicas, así como su potencial sinérgico con otras intervenciones terapéuticas.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Who.int. [citado mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Chapman MJ, Wiklund O, Taskinen MR, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-72.
3. Report of a Joint FAO/WHO Working Group. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada: FAO/WHO; 2002
4. Santosa S, Farnworth E, Jones PJ. Probiotics and their potential health claims. Nutr Rev. 2006;64(6):265-74.
5. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Commun. 2017;8(1):845.
6. Tang TWH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. Circ Res. 2017;120(7):1183-96.
7. Huang Y, Wang J, Quan G, Wang X, Yang L, Zhong L. Lactobacillus acidophilus ATCC 4356 prevents atherosclerosis via inhibition of intestinal cholesterol absorption in apolipoprotein E-knockout mice. Appl Environ Microbiol. 2014;80(24):7496-504.
8. Bordoni A, Amaretti A, Leonardi A, Boschetti E, Danesi F, Matteuzzi D, et al. Cholesterol-lowering probiotics: in vitro selection and in vivo testing of bifidobacteria. Appl Microbiol Biotechnol. 2013;97(18):8273-81.
9. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic Lactobacillus on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. PLoS One. 2017;12(6):e0178868.
10. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. PLoS One. 2015;10(10):e0139795.
11. Jones ML, Martoni CJ, Parent M, Prakash S. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus*

- reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. Br J Nutr. 2012;107(10):1505-13
12. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2012;66(11):1234-41
 13. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cuñé J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. Br J Nutr. 2013;109(10):1866-72.
 14. Guardamagna O, Amaretti A, Puddu PE, Raimondi S, Abello F, Cagliero P, et al. Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. Nutrition. 2014;30(7-8):831-6.
 15. Rerksupphol S, Rerksupphol L. A Randomized Double-blind Controlled Trial of *Lactobacillus acidophilus* Plus *Bifidobacterium bifidum* versus Placebo in Patients with Hypercholesterolemia. J Clin Diagn Res. 2015;9(9): KC01-4
 16. Fuentes MC, Lajo T, Carrión JM, Cuñé J. A randomized clinical trial evaluating a proprietary mixture of *Lactobacillus plantarum* strains for lowering cholesterol. Mediterr J Nutr Metab. 2016;9:125-35
 17. Chiu HF, Fang CY, Shen YC, Venkatakrishnan K, Wang CK. Efficacy of Probiotic Milk Formula on Blood Lipid and Intestinal Function in Mild Hypercholesterolemic Volunteers: A Placebo-control, Randomized Clinical Trial. J Food Drug Anal. 2021;29(1):1-11.
 18. Chaiyasut C, Tirawat Y, Sivamaruthi BS, Kesika P, Thangaleela S, Khongtan S, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* HII01 Supplementation on Total Cholesterol, and on the Parameters of Lipid and Carbohydrate Metabolism, Oxidative Stress, Inflammation and Digestion in Thai Hypercholesterolemic Subjects. Nutrients. 2021;13(9):3219.
 19. Keleszade E, Kolida S, Costabile A. The cholesterol lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in hypercholesterolemic adults: a double-blind, randomized, placebo controlled, pilot human intervention study. Nutr Metab (Lond). 2022;19:47.
 20. Khongrum J, Yingthongchai P, Boonyapranai K, Wongtanasarasin W, Aobchecy P, Tateing S, et al. Safety and Effects of *Lactobacillus paracasei* TISTR 2593 Supplementation on Improving Cholesterol Metabolism and

- Atherosclerosis-Related Parameters in Subjects with Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2023;15(4):1012.
21. Štšepetova J, Rätsep M, Gerulis O, Jõesaar A, Mikelsaar M, Songisepp E. Impact of *Lactiplantibacillus plantarum* Inducia on metabolic and antioxidative response in cholesterol and BMI variable indices: randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Sci Rep*. 2023;13:1982.
 22. Kerlikowsky F, Mueller M, Greupner T, Amend L, Strowig T, Hahn A. Distinct Microbial Taxa Are Associated with LDL-Cholesterol Reduction after 12 Weeks of *Lactobacillus plantarum* Intake in Mild Hypercholesterolemia: Results of a Randomized Controlled Study. *Nutrients*. 2023;15(7):1692.
 23. Chu C, Jiang J, Yu L, Li Y, Zhang S, Zhou W, et al. *Bifidobacterium longum* CCFM1077 Attenuates Hyperlipidemia by Modulating the Gut Microbiota Composition and Fecal Metabolites: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2023;15(4):1009.
 24. Nuankham K, Sitdhipol J, Chonpathompikunlert P, Khongrum J, Kittichaiworakul R, Noisagul P, et al. Impact of *Lactocaseibacillus* (*Lactobacillus*) *paracasei* subsp. *paracasei* TISTR 2593 Probiotic Supplementation on the Gut Microbiome of Hypercholesterolemia Patients: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2024;16(2):203.
 25. Okburan G, Baş M, Ogmen S. A randomized double-blind controlled clinical trial demonstrating efficacy of different probiotic strains on serum lipids and glycemic biomarker. *Nutr Res*. 2024;121:1-12.
 26. Jones ML, Chen H, Ouyang W, Metz T, Prakash S. Microencapsulated Genetically Engineered *Lactobacillus plantarum* 80 (pCBH1) for Bile Acid Deconjugation and Its Implication in Lowering Cholesterol. *J Biomed Biotechnol*. 2004;2004(1):61-69.
 27. Kumar R, Grover S, Batish VK. Bile Salt Hydrolase (Bsh) Activity Screening of *Lactobacilli*: In Vitro Selection of Indigenous *Lactobacillus* Strains with Potential Bile Salt Hydrolysing and Cholesterol-Lowering Ability. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2012;4(3):162-72.

28. Salaj R, Štofilová J, Šoltesová A, Hertelyová Z, Hijová E, Bertková I, et al. The effects of two *Lactobacillus plantarum* strains on rat lipid metabolism receiving a high fat diet. *Sci World J*. 2013;2013: 135142
29. De Smet I, De Boever P, Verstraete W. Cholesterol lowering in pigs through enhanced bacterial bile salt hydrolase activity. *Br J Nutr*. 1998;79(2):185-94.
30. Agolino G, Pino A, Vaccalluzzo A, Cristofolini M, Solieri L, Caggia C, et al. Bile salt hydrolase: The complexity behind its mechanism in relation to lowering-cholesterol lactobacilli probiotics. *J Funct Foods*. 2024;120:106357.
31. Goodwin B, Jones SA, Price RR, Watson MA, McKee DD, Moore LB, et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis. *Mol Cell*. 2000;6(3):517-26
32. Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, Berge KE, Horton JD, Cohen JC, et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest*. 2002;110(5):671-80.
33. Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci*. 2010;11(6):2499-522.
34. Degirolamo C, Rainaldi S, Bovenga F, Murzilli S, Moschetta A. Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice. *Cell Rep*. 2011;7(1):12-8
35. Costabile A, Buttarazzi I, Kolida S, Quercia S, Baldini J, Swann JR, et al. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS One*. 2017;12(12):e0187964.
36. Rasmussen KL, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of ischemic heart disease in the general population. *Atherosclerosis*. 2016;246:63-70.
37. Tanaka H, Hashiba H, Kok J, Mierau I. Bile salt hydrolase of *Bifidobacterium longum*-biochemical and genetic characterization. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66(6):2502-12

38. Jiang J, Cai W, Zheng C, Wei Chen. *Effects of probiotic supplementation on cardiovascular risk factors in hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. J Funct Foods. 2020;74:104177.
39. Zepeda-Hernández A, García-Amezquita LE, Requena T, García-Cayuela T. Probióticos y prebióticos en productos lácteos y su efecto sobre la diabetes tipo 2. Alimentaria. 2021;526:98-105.

7. ANEXOS

Tabla 1. PICO

Población	Sujetos con niveles altos de C-LDL >130 mg/dl, de todas las edades tanto niños como adultos.
Intervención	Suplementación con Probióticos
Comparador	Control (no suplementación)
Resultados	Niveles de colesterol LDL
Tipo de estudio	Estudios clínicos controlados y aleatorizados
Limitaciones	Año de publicación entre 2010-2025 Lenguas: Inglés, Espanyol, Catalán

Tabla 2. Tabla resultados

Autor, año	Diseño de estudio y duración	Participantes	Probiótico	Resultados tratamiento
Jones ML, et al. 2012 (11)	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y paralelo. Duración: 10 semanas.	N= 114 sujetos de 18-74 años. n control = 58 (C-LDL 163,57mg/dl; 20M:38F). n tratamiento= 56 (C-LDL 168,99 mg/dl; 21M:35F). Media IMC: 26 kg/m2.	<i>L. reuteri</i> NCIMB 30242 (10 g microcápsulas) formato yogur 2v/día. Dosis: 5x10 ⁹ UFC/g microcápsula.	<u>Semana 6:</u> Reducción vs. basal: -7.5% (-14.3mg/dl*) Reducción neta vs. placebo: -8.9% (p=0,016).
Jones ML, et al. 2012(12)	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y paralelo. Duración 13 semanas.	N=127 sujetos de 20-75 años. n control= 61 (C-LDL 160mg/dl; 27M:34F) n tratamiento= 66 (C-LDL 175,2mg/dl; 28M: 38F) Media IMC: 27kg/m2	<i>L. reuteri</i> NCIMB 30242 (130mg) formato cápsula 2v/día. Dosis: 2.9 × 10 ⁹ UFC/cápsula.	<u>Semana 6:</u> Reducción vs. basal: -7.9% (-13,9 mg/dl*) Reducción neta vs. placebo: - 11.56% (-14,3 mg/dl*; p<0.001) <u>Semana 9:</u> Reducción vs. basal: - 6.33% (-11,1mg/dl*) Reducción neta vs. placebo: - 11.64% (- 11,6mg/dl*; p=0.001).
Fuentes MC, et al. 2013(13)	Ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y paralelo. Duración: 16 semanas.	N= 60 sujetos de 18-65 años. n control= 30 (C-LDL:168.3 mg/dl) n tratamiento= 30 (C-LDL:166.6 mg/dl) Media IMC= 26 kg/m2	<i>L. plantarum</i> (CECT 7527, 7528 y 7529) formato cápsula diaria. Dosis: 1.2 × 10 ⁹ UFC/cápsula.	<u>Semana 12:</u> Reducción vs. basal: -14,7% (-24,4mg/dl; p<0.05) Reducción neta vs. placebo: -8.9% [^] ; p= NS <u>Semana 4 (período lavado):</u> Reducción vs. basal: -12.3% (-20,1mg/dl; p<0.05) <u>Análisis basado valores basales TC:</u> Reducción (HIV) vs. basal: -17.6% (-32,7mg/dl; p <0.05 y vs. placebo). Reducción (LIV) vs. basal: -11.5% (-17,2 mg/dl; p<0.05 y p<0.10 vs. placebo).
Guardamagna O, et al. 2014. (14)	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble- ciego y cruzado. Duración: 32 semanas.	N= 38 sujetos de 6-18 años con C-LDL 147 mg/dl. n control= 36 (15M:21F) n tratamiento= 37(15M:21F)	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> MB 2409, <i>B. bifidum</i> MB 109 y <i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> BL04, formato cápsula	Reducción vs. basal: -8.7% (-11,9mg/dL; p=0.00019) Reducción neta vs placebo: -3.8% (p=0.0017)

		Media IMC: 19.2 kg/m ²	diaria. Dosis: 1x10 ⁹ UFC/cepa	
Rerksupphaphol S, et al. 2015 (15)	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo, doble-ciego y paralelo. Duración: 6 semanas.	N=64 sujetos de 49.3±7.6 años n control= 33 (C-LDL: 159.4mg/dl; 10M:23F) n tratamiento= 31 (C-LDL: 158.1mg/dl; 12M:19F) Media IMC: 26.2kg/m ²	<i>L. acidophilus</i> y <i>B. bifidum</i> , formato cápsula 3v/día. Dosis: 1x10 ⁹ UFC/cepa	Reducción vs. basal: -2.6%† (-4,2mg/dl; p=NS y p<0.01 vs. placebo)
Fuentes MC, et al. 2016 (16)	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y paralelo. Duración: 16 semanas.	N= 60 sujetos de 18-65 años. n control= 30 (C-LDL:168.3 mg/dl; 15M:15F). n tratamiento= 30 (C-LDL: 166.6mg/dl; 19M:11F). Media IMC: 26.2 kg/m ² .	<i>L. plantarum</i> (CECT 7527, CECT 7528 y CECT 7529) formato cápsula diaria. Dosis: >1.2 × 10 ⁹ UFC/capsula.	<u>Semana 12:</u> Reducción vs. basal: -14.6%† (- 24,4 mg/dl). Reducción neta vs. placebo: -8.4% (-14,6 mg/dl; p<0.001). <u>Semana 16:</u> Reducción vs. basal: -12.3%† (-20,5mg/dl).
Chiu HF, et al. (2021) (17)	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Duración: 12 semanas.	N= 40 sujetos de 18-60 años; 21M:19F. n control= 20 (C-LDL 131.1 mg/dl). n tratamiento= 20 (C-LDL 134.4 mg/dl). Media IMC: 24,5 kg/m ²	<i>L. acidophilus</i> (La5), <i>L. casei</i> (TMC), <i>B. lactis</i> (Bb12) (30g), formato PMF 2v/día. 2 × 106 CFU/g Tratamiento: PMF (30g mezclados con 200ml agua). Dosis: 2 × 10 ⁶ UFC/cepa	<u>Semana 6:</u> Reducción vs. basal: -9.1%†(-12,3mg/dl; p<0.05 y p<0.01 vs. placebo) <u>Semana 10</u> Reducción vs. basal: -10.4% (-14,4mg/dl; p<0.05) Reducción neta vs. placebo: -14.7%^(p<0.01)
Chaivasut, Chaivavat, et al. (2021) (18)	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Duración: 12 semanas.	N= 52 sujetos de 18-60 años. n control= 26 (C-LDL 141.8 mg/dl; 8M:18F). n tratamiento= 26 (C-LDL 142.2 mg/dl; 9M:17F). Media IMC= 27.3 Kg/m ² .	<i>L. paracasei</i> H1101, formato sobres disueltos en agua. Dosis: 1,25 x10 ¹⁰ UFC/sobre.	Reducción vs. basal: -7.8% †(-11,1 mg/dl)
Keleszade E, et al. (2022) (19)	Estudio piloto, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y paralelo. Duración: 9 semanas.	N= 16 sujetos de 35-70 años. N placebo= 8 (C-LDL 158.5 mg/dl) N tratamiento= 8 (C-LDL 175.9) Media IMC= 28.6 Kg/m ²	<i>L. plantarum</i> ECGC 131110402 (50 mg) formato cápsula diaria. Dosis: 4 ×10 ⁹ UFC/cápsula.	<u>Semana 3:</u> Reducción vs. basal: -11.4%† (-20.1 mg/dl*; p<0.05). <u>Semana 6:</u> Reducción vs. basal: -12.1%† (-21.3 mg/d*; p=0.001). Reducción neta vs placebo: -28,4%; p=0.001.

Khongrum J, et al (2023) (20)	Ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y paralelo. Duración: 90 días.	N= 46 sujetos de 30 a 54 años. n control= 23 (C-LDL 151.6mg/dl; 4M:19F). n tratamiento= 23 (C-LDL 155.2mg/dl; 8M:15F) Media IMC= 26.21 kg/m2	<i>L. paracasei</i> TISTR 2593 (350 mg) formato cápsula diaria. Dosis: 1.05x 10 ⁹ UFC/g.	45 días Reducción vs. basal: -11.4%† (-17,75 mg/dl; p<0.05). Reducción neta vs. placebo: - 11.3% (p<0.05). 90 días Reducción vs. basal: -11.3%† (-17,52 mg/dl; p<0.05). Reducción neta vs. placebo: -15.56% (p<0.05).
Štšepetova J, et al (2023) (21)	2 ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego y paralelo. Duración: 8 semanas.	N= 241 sujetos de 18-65 años. Estudio I: 136 sujetos. n control: 63 (C-LDL 139.2 mg/dl; 6M/57F). n tratamiento: 73 (C-LDL 137.7; 9M/64F). Media IMC: 25 kg/m2 Estudio II: 105 sujetos. n control= 52 (C-LDL 152.4 mg/dl; 7M/45F). n tratamiento= 53 (C-LDL 152.75; 10M/43F). Media IMC: 26 kg/m2.	<i>L. plantarum</i> Inducia formato yogur probiótico batido de 150g/día. Dosis estudio I: 5.9x10 ⁹ UFC /yogur. Dosis estudio II: 2x10 ⁹ UFC/yogur.	Estudio I: Semana 8 Reducción vs. basal: -3.71%† (-4.06* mg/dl; p=0.029). Estudio II Semana 4 Reducción vs. basal: -3.1%†(-4.6 mg/dl*; p=0.052). Semana 8 Reducción vs. basal: -2.0%†(-3.1 mg/dl*, p=NS).
Kerlikowsky F, et al. (2023) (22)	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de grupos paralelos. Duración: 12 semanas.	N= 86 sujetos de 35-70 años. n control= 43 (C-LDL 188mg/dl; 14M:30F). n tratamiento= 43, C-LDL 190mg/dl; 14M:34F). Media IMC: 26.3 kg/m2	<i>L. plantarum</i> (CECT7527, 7528 y 7529) (100mg proporción 1:1:1), formato cápsula diaria. Dosis: 1.2 x10 ⁹ UFC/cápsula	Reducción vs. basal: -3.2% (-6,6mg/dl).
Chuanqi Chu, et al (2023) (23)	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de grupos paralelos. Duración: 6 semanas.	N= 55 sujetos de 18-75 años. n control= 26 (C-LDL 163.96 mg/dl; 10M:16F). n tratamiento= 29 (C-LDL 164.34mg/dl; 12M:17F). Media IMC=25,18 kg/m2	<i>B. longum</i> CCFM1077 formato polvo (2g por sobre) día. Dosis: 5x 10 ¹⁰ UFC/sobre.	Reducción vs. basal: - 13,8% (-22.8mg/dl*; p<0.01). Reducción neta vs. placebo: -4.7% (p<0.01).

Nuankham K, et al (2024) (24)	Ensayo piloto, unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de grupos paralelos. Duración: 90 días.	N= 22 sujetos de 30-65 años. n control= 10 (C-LDL 151.61 mg/dl; 7M:3F). n tratamiento= 12 (C-LDL 155.2 mg/dl; 10M:2F). Media IMC=25.66 kg/m2	<i>L. paracasei</i> TISTR 2593 (350 mg) formato cápsula diaria. Dosis: 1.05×10^9 UFC/g	Reducción vs. basal -11.3%*†(-17.52 mg/dl; p=0.038).
Okburan G, et al. (2024) (25)	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y paralelo. Duración: 8 semanas.	N= 51 sujetos de 30-64 años. n control= 16 (C-LDL 136.2 mg/dl; 5M:11F). n tratamiento I= 18 (C-LDL 156.5 mg/dl, 7M:11F). n tratamiento II=17 (C-LDL 143.35 mg/dl; 6M:11F). Media IMC=27.09kg/m2	Tratamiento I: <i>L. rhammosus</i> GG formato cápsula diaria. Dosis= 1×10^6 UFC/cápsula. Tratamiento II: <i>L. acidophilus</i> + <i>B animalis</i> subsp.lactis Dosis = 1×10^9 UFC/cepa.	Tratamiento I: Reducción vs. basal -0.3 % † (-0.5 mg/dl; p=NS). Tratamiento II: Reducción vs. basal: -3.85%† (-5.53 mg/dl; p=NS).

* Factor de conversión LDL 1 mmol/L = 38.67 mg/dL.

† Cambio relativo porcentual (CR): [(Post-intervención – Basal) / Basal] × 100.

^ Reducción neta = Δ% grupo probiótico – Δ% grupo placebo.

C-LDL (colesterol lipoproteína de baja denidad); HIV/LIV (valores iniciales altos/bajos); subsp. (subespecie); PMF (fórmula láctea probiótica); UFC (unidades formadoras de colonias).