

Efectos de la suplementación con berberina sobre el perfil lipídico en adultos con alteraciones metabólicas: una revisión sistemática y metaanálisis

Trabajo de Fin de Máster

Andrea Sempértegui Moreira

Máster en Nutrición y Metabolismo



**UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA**

Universitat Rovira i Virgili

Universitat de Barcelona

Barcelona, 2025

Índice

1. Introducción	1
2. Hipótesis y Objetivos.....	3
3. Metodología	4
3.1 Estrategia de búsqueda.....	4
3.2 Criterios de inclusión	4
3.3 Análisis estadístico	5
4. Resultados	6
4.1 Características de los estudios.....	7
4.2 Metaanálisis.....	9
4.2.1 Efecto sobre el colesterol total	9
4.2.2 Efecto sobre el colesterol LDL	10
4.2.3 Efecto sobre el colesterol HDL.....	12
4.2.4 Efecto sobre los triglicéridos	14
4.2.5 Análisis de sensibilidad	16
5. Discusión	19
6. Conclusiones	21
7. Bibliografía	22

RESUMEN

Objetivos: Evaluar mediante una revisión sistemática con metaanálisis el efecto de la suplementación con berberina sobre el perfil lipídico en adultos con alteraciones metabólicas.

Metodología: La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Cochrane y ScienceDirect, sin limitación de idioma o año de publicación. Se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorizados con grupo control que permitieran evaluar el efecto de la berberina aislada. El metaanálisis se llevó a cabo empleando el modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad se evaluó mediante las estadísticas de Q de Cochran y I^2 . Para reportar posible sesgo de publicación se usaron las pruebas de Egger y Begg y graficas de funnel plot.

Resultados: Los resultados mostraron una reducción significativa en los niveles de colesterol total post intervención con berberina, con una diferencia media estandarizada (DME) de -0,75 (IC 95%: -1,10 a 0,41; $p < 0,001$). Tras excluir *Zhang et al.*, 2009 y *Derosa et al.*, 2013, identificados como outliers, los resultados demostraron significancia estadística; DME de -0.54 (IC 95%: -0,89 a -0.20; $p = 0,0018$). Para HDL-c y triglicéridos no se encontraron hallazgos significativos. La heterogeneidad global del estudio fue moderadamente alta en los análisis principales y se redujo parcialmente tras las exclusiones, lo que implica variabilidad importante entre los ensayos. No se reportó sesgo de publicación para ningún estudio.

Conclusiones: La suplementación con berberina se asoció a una reducción significativa del colesterol total, con un tamaño de efecto moderado-alto evidenciando su efecto hipocolesterolémico eficaz en el tratamiento alteraciones en el perfil lipídico principalmente, colesterol total y LDL. No se reportaron efectos de relevancia clínica sobre el colesterol HDL ni triglicéridos. La alta heterogeneidad y limitado número de estudios incluidos en esta revisión comprometen la generalización de los hallazgos mismos que deben interpretarse con cautela.

1. Introducción

Alteraciones metabólicas como la obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico, se caracterizan por la prevalencia de dislipidemias, consideradas un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, que representan la principal causa de morbilidad a nivel mundial (1). En este contexto, las terapias para reducir los lípidos son clave en el tratamiento de estas condiciones metabólicas.

Si bien los fármacos clásicos como las estatinas han demostrado eficacia, no todos los pacientes tienen la misma respuesta favorable frente a su uso, los efectos secundarios reportados a largo plazo como el deterioro cognitivo y de la memoria (2) daño hepático y rabdomiólisis (3) ponen en cuestión su eficacia, motivando la búsqueda de terapias complementarias o fármacos naturales para tratar las alteraciones del metabolismo de los lípidos.

La berberina es un alcaloide isoquinolínico, derivado de plantas medicinales *Berberis aristata*, *Berberis vulgaris* y *Coptis chinensis* que ha despertado interés por su bien documentada evidencia farmacológica, resaltando su eficacia sobre trastornos del metabolismo de glucolípidos, propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y regulación de la microbiota intestinal (4). Diversos estudios han descrito las propiedades hipocolesterolémicas de la berberina, demostrando disminuir significativamente los lípidos con descensos de colesterol total, LDL-c y triglicéridos en pacientes hipercolesterolémicos, y efectos similares en modelos animales, donde además se observó un importante incremento en la expresión del receptor de LDL a nivel hepático (5).

Entre los mecanismos de acción descritos en la literatura, la berberina ejerce su efecto sobre los lípidos principalmente a través de la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), la regulación del receptor de LDL y la inhibición de la síntesis de colesterol (1,3). Otro de los mecanismos destacados es la modulación de la microbiota intestinal, una revisión sistemática expone como a través de la modulación de diversas vías metabólicas la berberina tiene beneficios sobre distintas patologías como diabetes

mellitus, hiperlipemia, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad hepática e incluso ciertos tipos de cáncer (5). Concretamente, se describe que la berberina parece disminuir la hiperlipidemia de manera indirecta mediante el butirato generado por el microbioma intestinal, debido a la modificación en la población de bacterias intestinales que esta induce (6).

En este sentido, resulta necesario sintetizar la evidencia disponible mediante una revisión sistemática y metaanálisis de los ensayos clínicos disponibles en la literatura, con el fin de estimar con mayor precisión dicho efecto de la berberina sobre cada parámetro lipídico.

El presente documento monitorea los cambios sobre los parámetros bioquímicos colesterol total (TC), colesterol HDL (HDL-c), colesterol LDL (LDL-c) y triglicéridos previo a la intervención con berberina con la finalidad de proporcionar resultados orientadores en futuros tratamientos clínicos.

2. Hipótesis y Objetivos

Como hipótesis se plantea que la suplementación con berberina ejerce efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico en adultos con alteraciones metabólicas, principalmente mediante la reducción de los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, y el aumento de los niveles de colesterol HDL en comparación con la ausencia de intervención.

El objetivo principal de esta investigación es evaluar, mediante una revisión sistemática con metaanálisis, el efecto de la suplementación con berberina sobre el perfil lipídico en adultos con alteraciones metabólicas incluyendo diabetes, dislipidemia y obesidad.

Como objetivos secundarios se plantea examinar los mecanismos de acción de la berberina sobre el metabolismo lipídico; estimar el efecto de la suplementación con berberina sobre cada parámetro específico del perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c y triglicéridos) mediante un metaanálisis cuantitativo; analizar la heterogeneidad de los ensayos clínicos incluidos en la revisión; explorar posibles fuentes de variabilidad de los efectos observados en función de variables como la dosis, duración de la intervención, características de la población y evaluar el riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios seleccionados.

3. Metodología

La metodología se desarrolló usando la normativa de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el objetivo de asegurar la reproducibilidad en cada etapa del proceso investigativo (7).

La pregunta de investigación se hizo a partir del modelo PICOS, de la siguiente manera: Población: adultos (≥ 18 años) diagnosticados con alteraciones metabólicas; Intervención: Suplementación oral con berberina pura bajo cualquier dosis, frecuencia y duración del tratamiento; Comparador: Placebo o tratamiento activo; Outcomes: cambios sobre el perfil lipídico específicamente colesterol total, HDL-c, LDL-c y triglicéridos; Diseño de los estudios (S): ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

3.1 Estrategia de búsqueda

La recopilación de los ensayos incluidos se llevó a cabo mediante una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed, Cochrane y ScienceDirect hasta la fecha de corte agosto 2025. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran el efecto de la berberina sobre el perfil lipídico en adultos con alteraciones metabólicas, sin limitación de año de publicación ni idioma. Para la estrategia de búsqueda se empleó una combinación de términos MeSH, palabras clave relacionadas con *berberine*, *lipid profile*, *dyslipidemia*, *metabolic disorders*, y operadores booleanos (AND/OR). Usando la siguiente estrategia de búsqueda para las diferentes bases de datos: (Berberine) AND (dyslipidemia OR hyperlipidemia OR "lipid disorders" OR cholesterol OR triglycerides) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]).

3.2 Criterios de inclusión

Para la selección final de los ensayos se aplicaron los siguientes criterios de exclusión. Los estudios debían ser ECAs con grupo control en población adulta mayor a 18 años con alteraciones metabólicas, incluidos pero no limitados a dislipidemia, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica y síndrome metabólico, suplementados con berberina en cualquier dosis y administrada sola, sin combinación con otros fármacos o suplementos. Estos debían ser comparados con un grupo placebo o un control activo que

permitiera evaluar el efecto aislado de la berberina. Los outcomes principales debían ser cambios en el perfil lipídico, específicamente valores séricos de colesterol total, HDL-c, LDL-c y triglicéridos. No se estableció límite de año de publicación ni idioma.

Se excluyeron todos los estudios observacionales, revisiones y metaanálisis. Ensayos en animales y en sujetos que tuvieran cualquier patología no catalogada como alteración metabólica e intervenciones con nutraceúticos que incluyeran berberina en combinación con otros componentes que no permitieran estudiar su efecto aislado, u otras formas de berberina en donde no quedara clara la dosis exacta.

3.3 Análisis estadístico

Se analizó el efecto de la berberina sobre los parámetros lipídicos al final de la intervención en comparación con el grupo control. Se utilizaron los datos reportados en los ensayos de medias y desviaciones estándar (SD). Para garantizar la homogeneidad en la presentación y análisis de los datos, todos los valores de lípidos se expresaron en unidades internacionales de mmol/L. En los estudios cuyos datos fueron reportados en mg/dl, se realizó la conversión respectiva utilizando la herramienta *Omnicalculator*, para colesterol total, LDL-c y HDL-c se empleó la fórmula $mmol/L = mg/dL \times 0.02586$, mientras que para los triglicéridos se utilizó $mmol/L = mg/dL \times 0.01129$ (8)

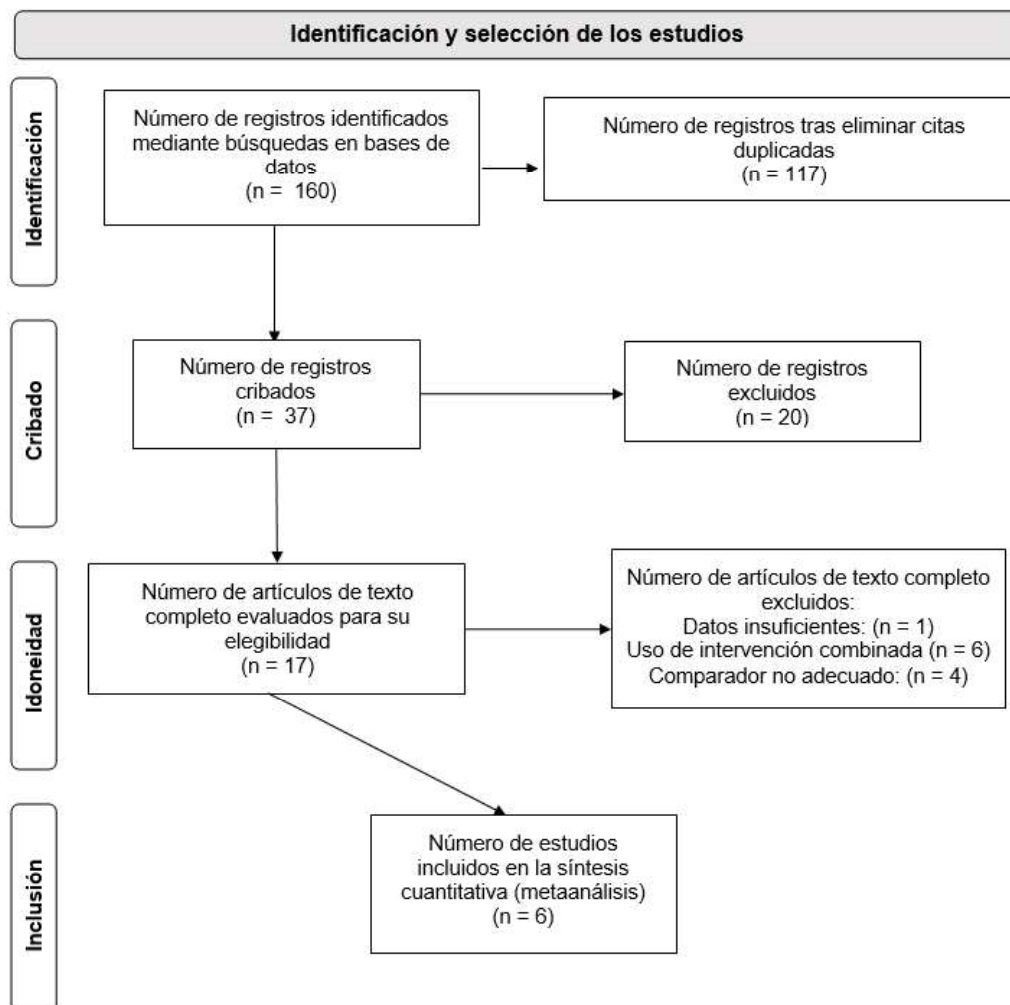
Para el análisis cuantitativo de los resultados extraídos de los ensayos incluidos en la presente revisión, se llevó a cabo un metaanálisis utilizando el software Jamovi (versión 2.7.6.0), mediante el módulo MAJOR. Se empleó un modelo de efectos aleatorios, considerando la variabilidad de los estudios ya que las intervenciones diferían en aspectos como dosis, duración del tratamiento y características de la población estudiada. Se calcularon diferencias de medias estandarizadas con intervalos de confianza al 95%. En cuanto a la heterogeneidad se evaluó mediante las estadísticas de Q de Cochran y I^2 , en donde I^2 mayor a 50% es considerado como alta heterogeneidad según el manual de Cochrane(9) Asimismo, se exploró la presencia de sesgo de publicación mediante los tests de Begg y Egger en conjunto con la técnica trim-and-fill y el cálculo del número de estudios de seguridad (fail-safe N) (9) además se adjuntaron las gráficas funnel plot como herramienta visual. Finalmente se realizaron análisis de sensibilidad

para identificar estudios potencialmente atípicos o con mayor pesor en las estimaciones globales.

4. Resultados

Tras la búsqueda sistemática se identificó un total de 160 registros procedentes de las bases de datos consultadas: Pubmed (46 resultados), Cochrane (87 resultados), ScienceDirect (27 resultados). Tras la eliminación de 43 duplicados, se revisaron 117 títulos y abstracts de los cuales fueron excluidos 80 estudios por no cumplir con los criterios de selección. Los 37 ensayos restantes fueron evaluados y de estos 20 descartados por no cumplir con criterios de inclusión señalados en la metodología como intervención no exclusiva con berberina sola y adultos con enfermedades sin interés metabólico. De tal manera se procedió a la revisión de texto completo de 17 artículos en donde 11 fueron eliminados por razones específicas: Comparador no adecuado y datos insuficientes en los parámetros del perfil lipídico. Finalmente 6 ensayos clínicos aleatorizados cumplieron con todos los criterios de inclusión y se incluyeron en el análisis cuantitativo.

Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA



4.1 Características de los estudios

Los estudios seleccionados para esta investigación se presentan en la **tabla 1**. En total, seis ECAs fueron seleccionados para el metaanálisis. Estos fueron realizados entre 2009 y 2024, abarcan poblaciones de China, Italia, Polonia e Irán. La muestra total es de 561 participantes con una edad media ponderada de 49 años, en su mayoría adultos con diagnósticos de dislipidemia y diabetes. Las intervenciones consistieron en la suplementación de berberina y la dosis oscilo entre 500mg y 1g al día, divididas las tomas, en la mayoría de los ensayos, en dos veces al día. Todos los estudios contaron con un placebo para el grupo control a excepción de *Nejati et al, 2022* en el que se utilizó atención estándar sin placebo para el grupo control. Los desenlaces primarios evaluados

fueron el cambio post intervención de los valores de colesterol total, LDL-c, HDL-c y triglicéridos vs. el grupo control.

Tabla 1: Características de los estudios.

Autor, año y país	Diseño y duración	Población	Edad (años)	N	Intervención	Control	Outcomes
<i>Zhao et al.</i> , 2021, China	ECA paralelo 3 m	Solo hombres con hiperlipidemia	44 ± 13	84 40 ^a /40 ^b	Berberina 500 mg / dos veces al día	Placebo	↓ TC, LDL-c.
<i>Zhang et al.</i> , 2009, China	ECA paralelo prospectivo 3 m	Dislipidemia y diabetes	51 ± 9	116 57 ^a /49 ^b	Berberina 500 mg / dos veces al día	Placebo	↓ TC, LDL-c, TG,
<i>Derosa et al.</i> , 2013, Italia	ECA paralelo con washout 14 m	Hipercolesterol emia	53 ± 11	141 68 ^a /69 ^b	Berberina 500 mg / dos veces al día	Placebo	↓ TC, LDL-c, TG. ↑ HDL-c
<i>Yan Gu et al.</i> , 2010, China	ECA paralelo prospectivo 3 m	Dislipidemia y diabetes	50 ± 9	60 30 ^a /30 ^b	Berberina 1 g /día	Placebo	↓ TC, LDL-c, TG.
<i>Koperska et al.</i> , 2024, Polonia	ECA paralelo prospectivo 3 m	Esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica	49 ± 5	70 35 ^a /35 ^b	Berberina 500 mg / tres veces al día	Placebo	↓ TC, LDL.
<i>Nejati et al.</i> , 2022, Irán	ECA paralelo 7 s	Enfermedad por hígado graso no alcohólico	40 ± 8	50 25 ^a /25 ^b	Berberina 6.25 g / una vez al día	Atención estándar sin placebo	No reporta cambios significativos vs control

ECA: ensayo clínico aleatorizado, m: meses, s: semanas, N: tamaño de la muestra, ^a: grupo intervención, ^b: grupo control, TC: colesterol total, LDL-c: colesterol lipoproteínas de baja densidad, HDL-c: colesterol lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos.

4.2 Metaanálisis

4.2.1 Efecto sobre el colesterol total

Se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios con los seis ensayos seleccionados, los resultados mostraron una reducción significativa en los niveles de colesterol total post intervención con berberina, con una diferencia media estandarizada de -0,75 (IC 95%: -1,10 a 0,41; $p < 0,001$). Sin embargo, se observó una heterogeneidad moderada-alta ($I^2 = 70,4\%$; Q de Cochran = 193,46; $p < 0,001$) indicando una gran variabilidad entre los efectos. En el análisis de sensibilidad no se identificaron estudios influyentes ni sesgo de publicación con los siguientes resultados en las pruebas Egger ($p = 0,712$) y Begg ($p = 1,000$). El número de estudios nulos necesarios para anular la significancia fue de 138 (Fail-safe N), sugiriendo buena estabilidad de los resultados vs el sesgo de publicación.

Tabla 2: Modelo de efectos aleatorios para el efecto sobre el colesterol total.

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	-0.754	0.176	-4.29	<.001	-1.099	-0.410
.	.	.	.	.	.	.

Nota. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

Tabla 3: Estadísticas de heterogeneidad para el efecto sobre el colesterol total.

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
0.358	0.1284 (SE= 0.117)	70.44%	3.383	.	5.000	15.785	0.007

Figura 2: Forest plot para evaluar el efecto sobre el colesterol total con 6 ensayos.

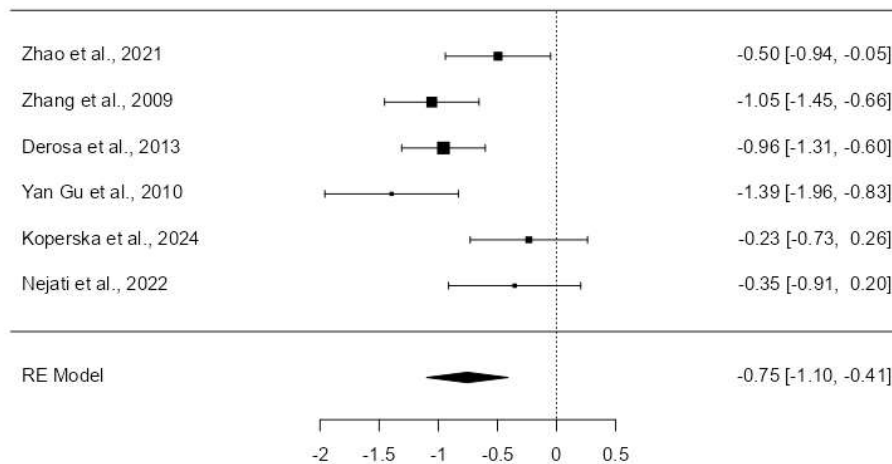
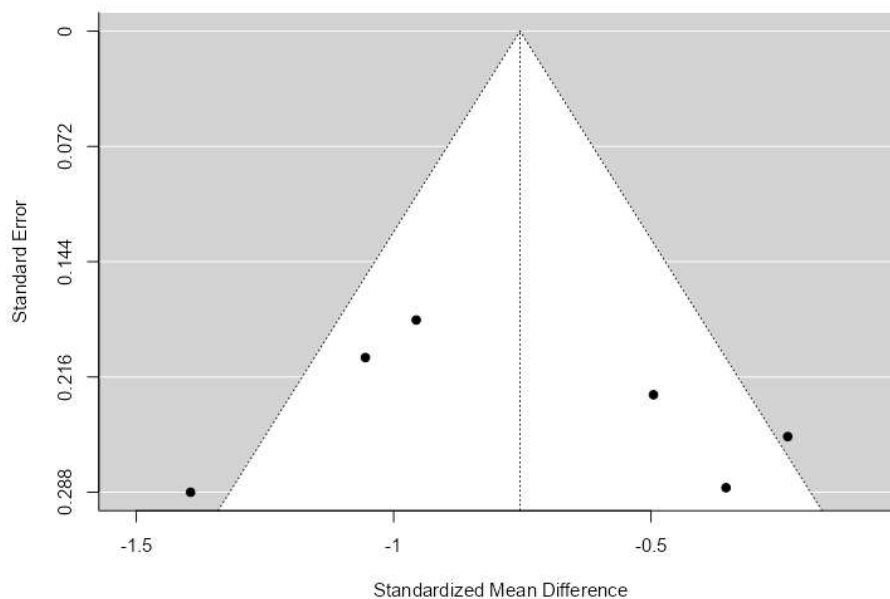


Figura 3: Funnel plot para evaluar el efecto sobre el colesterol total.



4.2.2 Efecto sobre el colesterol LDL

Se llevó a cabo un metaanálisis de efectos aleatorios con los seis estudios incluidos para evaluar el efecto de la intervención con berberina sobre la variable colesterol LDL. Los resultados encontrados no mostraron una reducción significativa, con una diferencia media estandarizada de -0,13 (IC 95%: -1,43 a 1,17; $p = 0,844$), indicando que no se

hallaron efectos estadísticamente importantes en la reducción del LDL-c. La heterogeneidad entre los estudios fue extremadamente alta ($I^2 = 97,7\%$; Q de Cochran = 193,46; $p < 0,001$). En el análisis de sensibilidad se identificó que el estudio de *Zhang et al.*, 2009 era potencialmente atípico, sin embargo, no se considera influyente de acuerdo con las distancias de Cook. Asimismo, no se encontró sesgo de publicación según las pruebas de Egger ($p = 0,252$) y Begg ($p = 0,272$). El número de estudios nulos necesarios para anular la significancia fue de 7 (Fail-safe N), sugiriendo baja robustez en los resultados. En conjunto, los resultados reflejan una estimación incierta debido a la enorme heterogeneidad, que se explica por la presencia de un outlier claro.

Tabla 4: Modelo de efectos aleatorios para el efecto sobre el colesterol LDL.

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	-0.130	0.661	-0.197	0.844	-1.426	1.166

Nota. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

Tabla 5: Estadísticas de heterogeneidad para el efecto sobre el colesterol LDL.

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
1.600	2.5592 (SE= 1.6595)	97.67%	42.880	.	5.000	193.459	<.001

Figura 4: Forest plot para evaluar el efecto sobre el colesterol LDL con 6 ensayos.

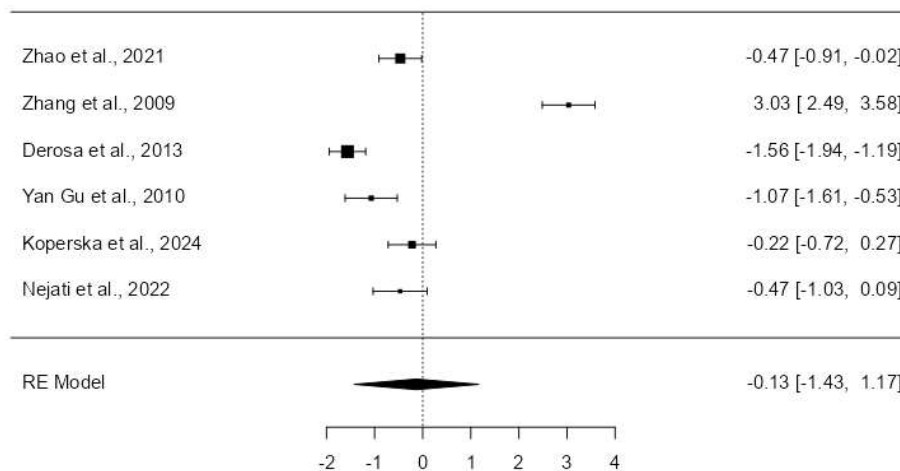
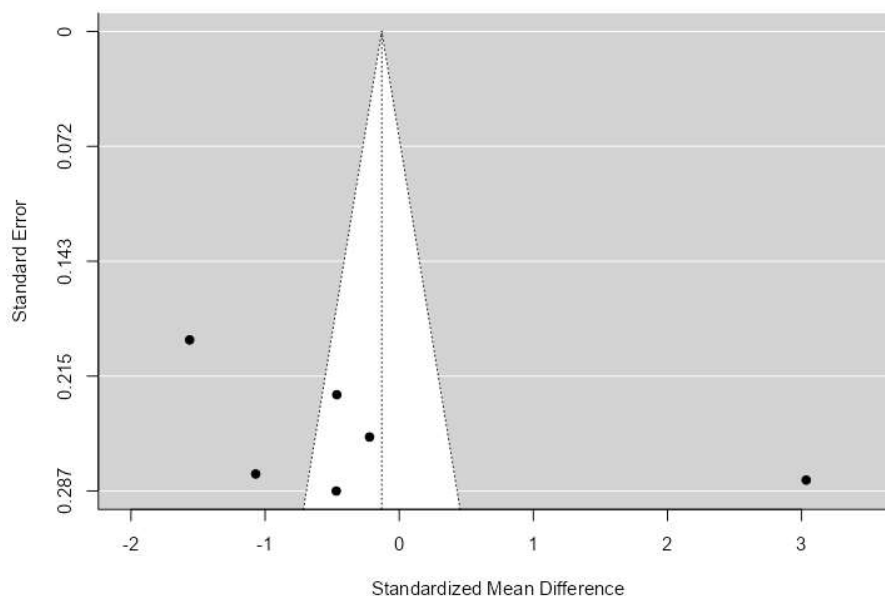


Figura 5: Funnel plot para evaluar el efecto sobre el colesterol LDL.



4.2.3 Efecto sobre el colesterol HDL

Sobre el metaanálisis de efectos aleatorios con los seis estudios incluidos para evaluar el efecto de la berberina sobre los niveles de HDL-c, se observó una ligera tendencia al aumento del HDL-c, evidenciado con una diferencia media estandarizada de 0,07 (IC 95%: -0,32 a 0,46; $p = 0,727$), aunque no alcanza significancia estadística. La heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 78,1\%$; Q de Cochran = 25,60; $p < 0,001$) sugiere una importante variabilidad. Se identificó un estudio potencialmente atípico (*Derosa, et*

al., 2013) sin embargo no fue considerado influyente. Además no se halló sesgo de publicación (Egger; $p = 0,088$ y Begg; $p = 0,469$). El número de estudios de efecto nulo necesarios para anular la significancia fue de 0 (Fail-safe N), indicando una limitada solidez estadística de los hallazgos.

Tabla 6: Modelo de efectos aleatorios para el efecto sobre el colesterol HDL.

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	0.0688	0.197	0.349	0.727	-0.318	0.456

Nota. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

Tabla 7: Estadísticas de heterogeneidad para el sobre el colesterol HDL con 6 ensayos.

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
0.424	0.1798 (SE= 0.1476)	78.13%	4.572	.	5.000	25.602	<.001

Figura 6: Forest plot para el efecto sobre el colesterol HDL.

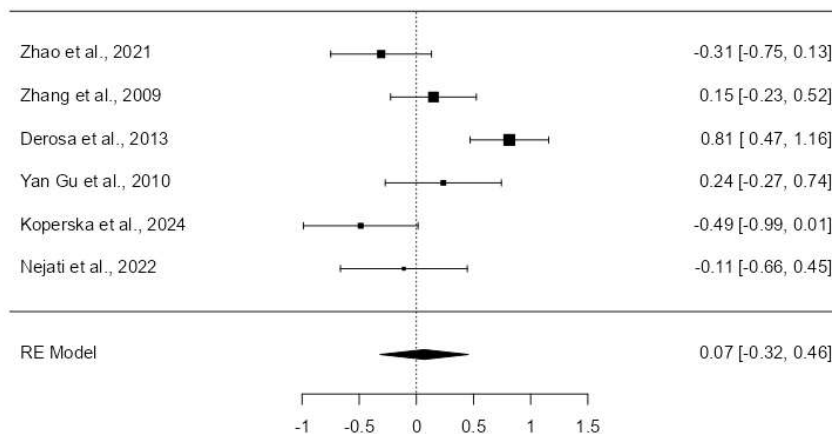
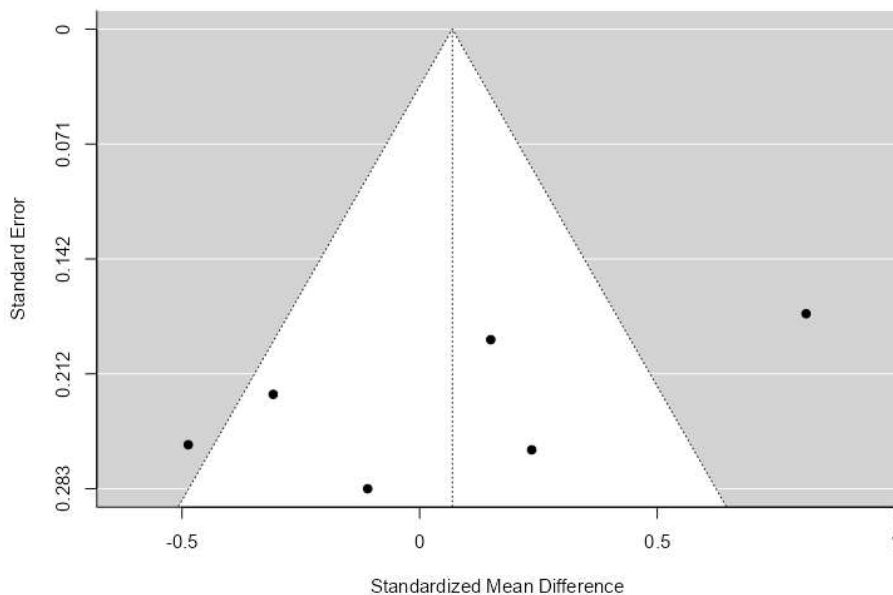


Figura 7: Funnel plot para evaluar el efecto sobre el colesterol HDL.



4.2.4 Efecto sobre los triglicéridos

Para examinar el efecto de la suplementación de berberina sobre los triglicéridos se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios con los seis estudios incluidos. Los resultados mostraron una reducción cercana a la relevancia estadística, con una diferencia media estandarizada de -0,29 (IC 95%: -0,62 a 0,04; $p=0,080$), sugiriendo una tendencia hacia la disminución de los triglicéridos. La heterogeneidad fue alta-moderada ($I^2=69,5\%$; $Q\text{ Cochran}=17,49$; $p=0,004$), reflejando variabilidad en los efectos. Se detectó un estudio potencialmente atípico (*Derosa et al.*, 2013) sin ser catalogado como influyente. No se evidenció sesgo de publicación según los resultados de las pruebas Egger ($p=0,110$) y Begg ($p=0,469$). El número de estudios de efecto nulo necesarios para anular la significancia fue de 0 (Fail-safe N), lo que indica una limitada solidez estadística de los hallazgos.

Tabla 8: Modelo de efectos aleatorios para el efecto sobre los triglicéridos.

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	-0.293	0.167	-1.75	0.080	-0.621	0.035

Nota. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

Tabla 9: Estadísticas de heterogeneidad para el efecto sobre los triglicéridos.

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
0.339	0.1149 (SE= 0.1062)	69.48%	3.276	.	5.000	17.485	0.004

Figura 8: Forest plot para evaluar el efecto sobre los triglicéridos con 6 ensayos.

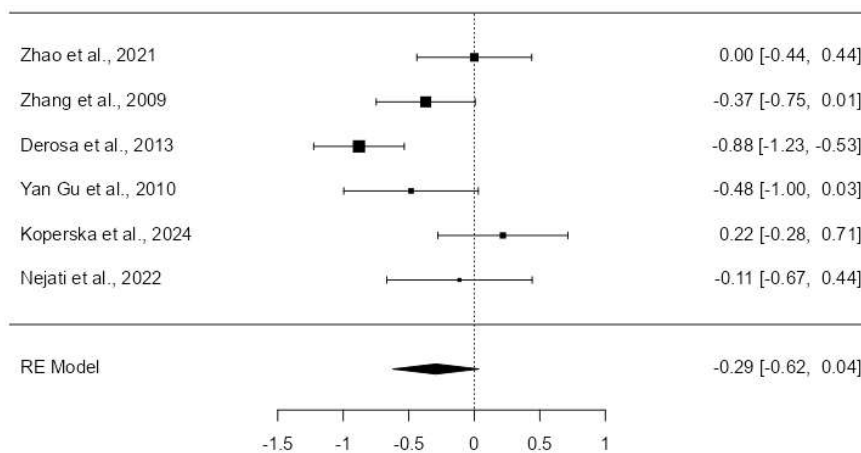
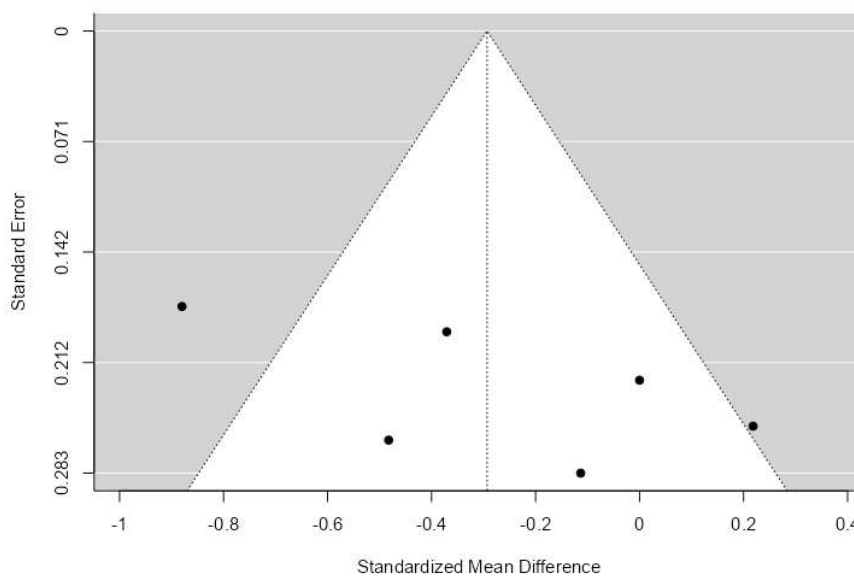


Figura 9: Funnel plot para evaluar el efecto sobre los triglicéridos.



4.2.5 Análisis de sensibilidad

Con el objetivo de explorar la influencia de los estudios identificados como atípicos y la robustez de los hallazgos encontrados en el análisis principal, se repitió el metaanálisis excluyendo aquellos reconocidos como outliers. Para el caso del LDL-c (Figura 10), el metaanálisis se restringió a cuatro ensayos tras excluir *Zhang et al.*, 2009 y *Derosa et al.*, 2013. Los resultados mostraron una DME de -0.54 alcanzando significancia estadística (IC 95%: -0,89 a -0.20; $p= 0,0018$) favoreciendo la intervención con berberina. La heterogeneidad fue moderada ($I^2= 44,7\%$; Q Cochran= 5,44; $p= 0,142$). La evaluación de sesgo no mostró asimetría (Egger $p= 0.54$; Begg $p= 0,75$) y el fail-safe N fue 23. En conjunto, se obtuvo una precisión razonable y heterogeneidad compatible entre los ensayos. En relación con HDL-c, la exclusión de *Derosa et al.*, 2013 redujo de manera importante la heterogeneidad ($I^2= 39\%$), manteniéndose la ausencia de efecto significativo post intervención. Para los triglicéridos la exclusión de *Derosa et al.*, 2013 mostró una reducción notable de la heterogeneidad ($I^2= 28\%$) y se mantuvo la conclusión global. Estos resultados exponen que los efectos observados son sensibles a la inclusión de determinados estudios y la heterogeneidad puede ser parcialmente explicada por esto.

Figura 10: Forest plot para evaluar el efecto sobre el colesterol LDL con 4 ensayos.

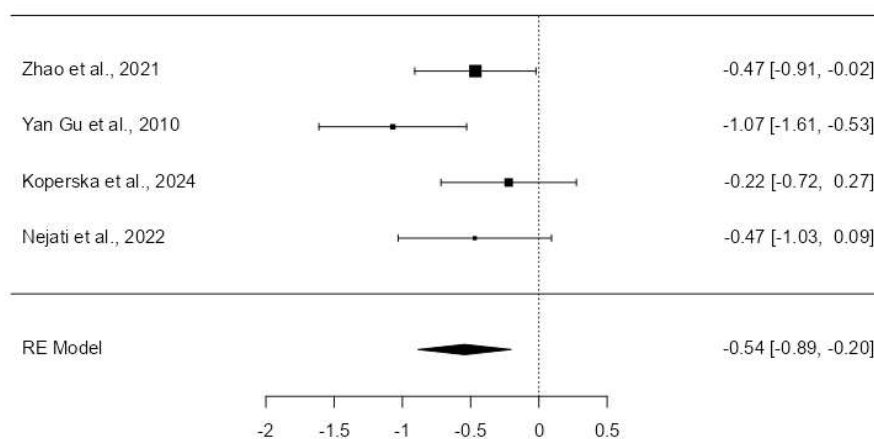


Figura 11: Forest plot para evaluar el efecto sobre el colesterol HDL con 5 ensayos.

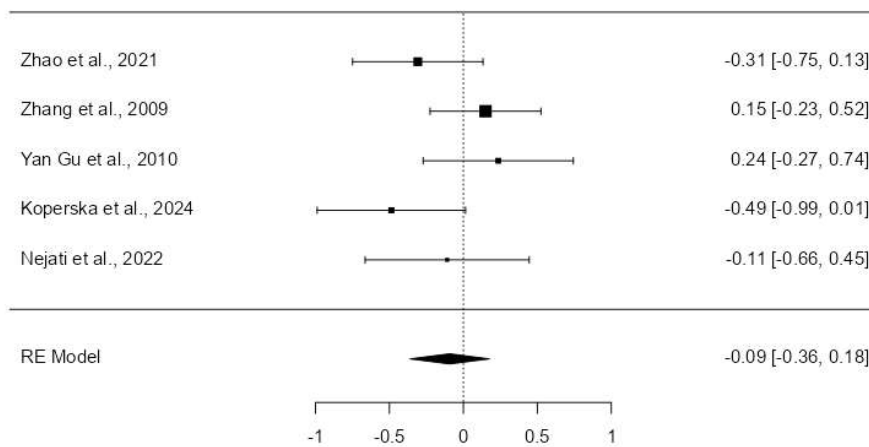
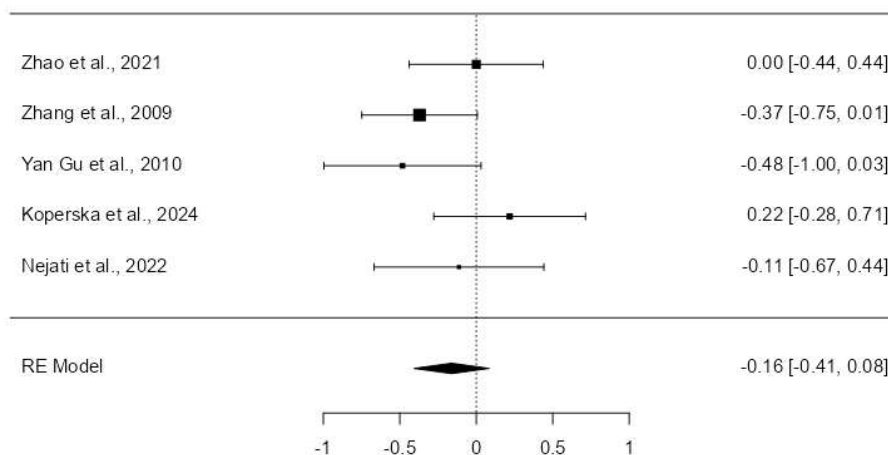


Figura 12: Forest plot para evaluar el efecto sobre los triglicéridos con 5 ensayos.



4.2.6 Evaluación del riesgo de sesgo

Se evaluó la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en el presente metaanálisis usando la herramienta Risk Of Bias 2 (RoB-2) de Cochrane(10) Se reportó para la mayoría de los ensayos un riesgo bajo o moderado. *Zhao et al.*, 2021, *Zhang et al.*, 2009 y *Derosa et al.*, 2013 mostraron bajo riesgo global, describiendo adecuadamente los procesos de aleatorización, doble ciego, con pérdidas mínimas. Por otro lado, Yan Gu et al., 2010, *Koperska et al.*, 2024 y *Netjati et al.*, 2022 se clasificaron como riesgo global moderado. Para *Yan Gu et al* las limitaciones se asocian con la falta de detalles sobre la aleatorización y la selección de una submuestra para el análisis. En el caso de *Koperska et al* se encontró un elevado riesgo debido a un placebo no indistinguible del tratamiento

con berberina, lo que comprometió el cegamiento y medición de resultados. Por último, en Netjati existieron algunas preocupaciones en cuanto al manejo de las pérdidas y falta de registro del protocolo para la obtención de los resultados.

En general, se encontró un riesgo de sesgo aceptable, con ciertas limitaciones en la calidad metodológica que deben ser consideradas en la interpretación de los resultados.

Tabla 10: Evaluación del riesgo de sesgo

Autor, año y país	D1	D2	D3	D4	D5	Valoración global
<i>Zhao et al.</i> , 2021, China	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo
<i>Zhang et al.</i> , 2009, China	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<i>Derosa et al.</i> , 2013, Italia	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado	Bajo
<i>Yan Gu et al.</i> , 2010, China	Moderado	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado	Moderado
<i>Koperska et al.</i> , 2024, Polonia	Bajo	Alto	Moderado	Alto	Bajo	Moderado
<i>Nejati et al.</i> , 2022, Irán	Moderado	Bajo	Moderado	Bajo	Moderado	Moderado

D1: Proceso de aleatorización, D2: Desviaciones de las intervenciones, D3: Datos de resultados faltantes, D4: Medición del resultado, D5: Selección del resultado reportado.

5. Discusión

En la presente revisión con metaanálisis se evaluaron los efectos de la suplementación de berberina sobre el perfil lipídico en adultos con alteraciones metabólicas, incluyendo la evidencia obtenida de seis ensayos clínicos aleatorizados. Los principales resultados obtenidos demostraron una reducción significativa del colesterol total, mientras que para la fracción de LDL-c no se encontraron hallazgos significativos y para HDL-c y triglicéridos una ligera tendencia en favor de la berberina sin llegar a ser relevantes. Sin embargo, al considerar la elevada heterogeneidad entre los ensayos y la presencia de outliers, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para aportar una visión más matizada de estos resultados.

En relación con el colesterol total, la suplementación con berberina se asoció a una disminución estadísticamente significativa. Este hallazgo es congruente con la evidencia mencionada anteriormente por diversos autores (1,2,5), quienes han descrito un efecto hipocolesterolémico de la berberina, atribuible a su capacidad para aumentar la expresión del receptor hepático de LDL, reducir la síntesis de colesterol y aumentar la actividad de AMPK(1,3) Ahora bien, la heterogeneidad observada ($I^2 = 70,4\%$) se considera moderada alta lo que implica que la magnitud del efecto es sensible en función a características clínicas o metodológicas empleadas, lo que refuerza la necesidad de explorar variables moderadoras como dosis, duración del tratamiento y diagnóstico metabólico.

Para la fracción de LDL-c el metaanálisis inicial no evidenció efectos significativos y mostró una heterogeneidad extremadamente elevada ($I^2 = 97,7\%$). No obstante, al excluir los ensayos de *Zhang et al.*, 2009 y *Derosa et al.*, 2013, identificados como outliers, los resultados restringidos a los cuatro ensayos restantes evidenciaron una reducción significativa del LDL-c ($p = 0,0018$) y una heterogeneidad moderada ($I^2 = 44,7\%$). Estos resultados reflejan que la ausencia de significancia del análisis principal puede estar explicada por la influencia de estudios con resultados discrepantes, mientras que el efecto reductor sobre el LDL-c se respalda en un subgrupo de ensayos con mayor homogeneidad. Los efectos observados exponen relevancia clínica, puesto que reducciones sostenidas en los niveles de LDL-c se asocian con menor riesgo cardiovascular(11) Es importante mencionar que la exclusión de estudios debe ser

interpretada con cautela, ya que al reducir el número de ensayos ($k=4$) se limita la potencia estadística.

En cuanto al colesterol HDL, en los resultados del análisis principal se encontró una ligera tendencia al aumento sin alcanzar la significancia estadística, además de alta heterogeneidad. *Derosa et al* fue identificado como potencia estudio atípico, tras su exclusión, se redujo la heterogeneidad ($I^2=39\%$) y se mantuvo la ausencia de efecto relevante. Este resultado implica que la berberina no tiene relevancia clínica sobre el HDL-c. Dado que un aumento de los niveles de HDL-c es un objetivo terapéutico, en pacientes con dislipidemia, futuros estudios con mayor potencia y control de variables son necesarios.

El análisis del efecto sobre los triglicéridos inicialmente mostró una tendencia a la reducción sin alcanzar significancia estadística y heterogeneidad moderada-alta. Tras la exclusión de *Derosa et al* previamente identificado como outlier entre los seis ensayos, la heterogeneidad disminuyó de manera importante ($I^2=28\%$) sin cambios en los demás hallazgos. Esto sugiere que la berberina podría tener un modesto efecto reductor sobre los triglicéridos, sin embargo la evidencia no es concluyente. Haoyu Yang at. ha descrito la capacidad de la berberina de reducir los triglicéridos mediante la activación de la AMPK contribuyendo a disminuir la lipogénesis hepática (12) pero la consistencia de este efecto en humanos sigue siendo limitada.

Un aspecto importante en este estudio es la heterogeneidad entre los ensayos incluidos, moderadamente alta en los análisis principal y reducida parcialmente tras las exclusiones. Esto se puede explicar por la variabilidad en los factores clínicos como tipo de patología y comorbilidades (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2, dislipidemia mixta, enfermedad de hígado graso no alcohólico), intervención (dosis y duración del tratamiento), y factores metodológicos como tamaño muestral, calidad del ensayo y diferencias según región y sexo). La identificación de outliers y la aplicación de análisis de sensibilidad aportaron claridad a los resultados, mostrando que los efectos sobre el colesterol LDL estaba sujeta a estudios específicos.

Referente al sesgo de publicación, las pruebas de Egger y Begg y los gráficos de embudo no reportaron asimetrías relevantes, aun así cabe recalcar que la baja potencia estadística debido al bajo número de ensayos ($k=6$) es una limitante frente a la fiabilidad

de estas pruebas y por ende, no se puede descartar en su totalidad la posibilidad de sesgo.

Finalmente, las implicaciones clínicas de estos hallazgos son relevantes. La suplementación con berberina ejerce un efecto hipocolesterolémico robusto y un posible efecto reductor sobre el LDL-c, mientras que su impacto sobre triglicéridos y HDL-c no reflejan los mismos beneficios. Estos hallazgos respaldan su uso como estrategia complementaria en el tratamiento de dislipidemias. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas de esta revisión que resaltan la necesidad de futuros ensayos clínicos adicionales con muestras más amplias y seguimientos a más largo plazo para confirmar la sostenibilidad de estos efectos.

6. Conclusiones

Este estudio concluye que la suplementación con berberina se asoció a una reducción significativa del colesterol total, con un tamaño de efecto moderado-alto lo que evidencia su potencial hipocolesterolémico y potencial coadyuvante en el tratamiento de adultos con alteraciones metabólicas, específicamente sobre el perfil lipídico. En cuanto al colesterol LDL, tras la exclusión de estudios atípicos, se demostró una reducción significativa y clínicamente relevante, sugiriendo que la berberina podría ser eficaz en el control de esta fracción del colesterol en contextos clínicos. No se reportaron efectos de relevancia clínica sobre el colesterol HDL ni triglicéridos.

La heterogeneidad moderada-alta y el limitado número de estudios incluidos en esta revisión comprometen la generalización de los hallazgos, es necesaria una realización de ensayos clínicos adicionales con mayor tamaño muestral, duración y diseño homogéneo.

Considerando esto, la evidencia reportada apoya la utilidad de la berberina como complemento en el manejo de dislipidemias, específicamente sobre la reducción del colesterol total y posiblemente sobre el colesterol LDL.

7. Bibliografía

1. Xing L, Zhou X, Li AH, Li HJ, He CX, Qin W, et al. Atheroprotective Effects and Molecular Mechanism of Berberine. *Front Mol Biosci.* 2021 Nov 16; 8: 762673. Doi: 10.3389/FMOLB.2021.762673/XML
2. Ye Y, Liu X, Wu N, Han Y, Wang J, Yu Y, et al. Efficacy and Safety of Berberine Alone for Several Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 26; 12: 653887. Doi: 10.3389/FPHAR.2021.653887/BIBTEX
3. Cai Y, Yang Q, Yu Y, Yang F, Bai R, Fan X. Efficacy and underlying mechanisms of berberine against lipid metabolic diseases: a review. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1283784. Doi: 10.3389/FPHAR.2023.1283784
4. Wang H, Chen S, Tang Y, Nie K, Gao Y, Wang Z, et al. Berberine promotes lacteal junction zippering and ameliorates diet-induced obesity through the RhoA/ROCK signaling pathway. *Phytomedicine.* 2024 Feb 1; 124: 155268. Doi: 10.1016/J.PHYMED.2023.155268
5. Zhang L, Wu X, Yang R, Chen F, Liao Y, Zhu Z, et al. Effects of Berberine on the Gastrointestinal Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Feb 19; 10: 588517. Doi: 10.3389/FCIMB.2020.588517
6. Wang Y, Shou JW, Li XY, Zhao ZX, Fu J, He CY, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism. *Metabolism.* 2017 May 1; 70: 72–84. Doi: 10.1016/j.metabol.2017.02.003
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29; 372. Doi: 10.1136/BMJ.N71
8. Omnicalculator. Convert Cholesterol Levels Measurement Units. [cited 2025 Sep 1]. Available from: <https://www.omnicalculator.com/>
9. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Análisis de datos y realización de metaanálisis. *Cochrane.* 2023. Available from:

<https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10>

10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28; 366. 10.1136/BMJ.L4898
11. Burger PM, Dorresteyn JAN, Koudstaal S, Holtrop J, Kastelein JJP, Jukema JW, et al. Course of the effects of LDL-cholesterol reduction on cardiovascular risk over time: A meta-analysis of 60 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2024 Sep 1; 396. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118540
12. Sun A, Yang H, Li T, Luo J, Zhou L, Chen R, et al. Molecular mechanisms, targets and clinical potential of berberine in regulating metabolism: a review focussing on databases and molecular docking studies. *Front Pharmacol*. 2024 Jun 18; 15: 1368950. Doi: 10.3389/FPHAR.2024.1368950/XML
13. Nejati L, Movahedi A, Salari G, Moeineddin R, Nejati P. The Effect of Berberine on Lipid Profile, Liver Enzymes, and Fasting Blood Glucose in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Randomized Controlled Trial. *MJIRI*. 2022; 36-39 Doi: <https://doi.org/10.47176/mjiri.36.39>
14. Zhao J V., Yeung WF, Chan YH, Vackova D, Leung JYY, Ip DKM, et al. Effect of berberine on cardiovascular disease risk factors: A mechanistic randomized controlled trial. *Nutrients*. 2021 Aug 1; 13(8) 2550. <https://doi.org/10.3390/nu13082550>
15. Zhang Y, Li X, Zou D, Liu W, Yang J, Zhu N, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(7):2559–65. Doi: 10.1210/jc.2007-2404
16. Koperska A, Moszak M, Seraszek-Jaros A, Bogdanski P, Szulinska M. Does berberine impact anthropometric, hepatic, and metabolic parameters in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease? Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2024 Jul 1;75(3):291–302. Doi: 10.26402/jpp.2024.3.06

17. Derosa G, D'Angelo A, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Maffioli P. Effects of berberine on lipid profile in subjects with low cardiovascular risk. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(4):475–82.
18. Gu Y, Zhang Y, Shi X, Li X, Hong J, Chen J, et al. Effect of traditional Chinese medicine berberine on type 2 diabetes based on comprehensive metabonomics. *Talanta.* 2010 May 15;81(3):766–72. Doi: 10.1517/14712598.2013.776037
19. Wu C, Zhao Y, Zhang Y, Yang Y, Su W, Yang Y, et al. Gut microbiota specifically mediates the anti-hypercholesterolemic effect of berberine (BBR) and facilitates to predict BBR's cholesterol-decreasing efficacy in patients. *J Adv Res.* 2022 Mar 1; 37: 197–208. Doi: 10.1016/J.JARE.2021.07.011
20. Wang K, Yin J, Chen J, Ma J, Si H, Xia D. Inhibition of inflammation by berberine: Molecular mechanism and network pharmacology analysis. *Phytomedicine.* 2024 Jun; 128: 155258. Doi: 10.1016/J.PHYMED.2023.155258
21. Zhou W, Asif A, Situ C, Wang J, Hao H. Multiple target and regulatory pathways of berberine. *Phytomedicine.* 2025 Oct 1; 146: 157030. Doi: 10.1016/J.PHYMED.2025.157030