



Artículo especial

Probióticos en las enfermedades hepáticas

Germán Soriano, Elisabet Sánchez y Carlos Guarner

Servicio de Patología Digestiva. Institut de Recerca IIB-Sant Pau. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Resumen

En las enfermedades hepáticas, especialmente en la cirrosis y la esteatohepatitis no alcohólica, las alteraciones en la microbiota intestinal y en los mecanismos de respuesta inflamatoria desempeñan un papel importante en la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones. Los probióticos, debido a su capacidad para modular la flora intestinal, la permeabilidad intestinal y la respuesta inmunológica, pueden ser eficaces en el tratamiento de las enfermedades hepáticas y en la prevención de las complicaciones de la cirrosis. Diversos estudios han demostrado la eficacia de diferentes probióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima y en la prevención de episodios de encefalopatía aguda. Otros campos en los que se han observado efectos beneficiosos de los probióticos son el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica y la prevención de infecciones bacterianas en los pacientes con trasplante hepático. Sin embargo, son precisos más estudios para confirmar la eficacia y seguridad de los probióticos en los pacientes con enfermedades hepáticas, así como para conocer mejor sus mecanismos de acción.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:558-563)

DOI:10.3305/nh.2013.28.3.6602

Palabras clave: *Probióticos. Microbiota. Cirrosis. Enfermedades hepáticas. Translocación bacteriana.*

Abreviaturas

TNF: Factor de necrosis tumoral.
IL-6: Interleucina-6.
Cl₄C: Tetracloruro de carbono.
IL-10: Interleucina-10.
TLR4: Toll like receptor 4.

Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos

Se está reconociendo en los últimos años el papel relevante de la microbiota o flora bacteriana, especial-

Correspondencia: Germán Soriano.
Servicio de Patología Digestiva.
Institut de Recerca IIB-Sant Pau.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona. España.
E-mail: GSoriano@santpau.cat

Recibido: 28-III-2013.
Aceptado: 8-IV-2013.

PROBIOTICS IN LIVER DISEASES

Abstract

Alterations in intestinal microbiota and inflammatory response play a key role in disease progression and development of complications in liver diseases, mainly in cirrhosis and non-alcoholic steatohepatitis. Probiotics can be useful to delay disease progression and to prevent development of complications due to their ability to modulate intestinal flora, intestinal permeability and inflammatory response. Several studies have shown the efficacy of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy and the prevention of episodes of overt hepatic encephalopathy. Probiotics have also been observed to prevent postoperative bacterial infections and to improve liver damage in non-alcoholic steatohepatitis. However, more studies are needed in order to confirm the efficacy and safety of probiotics in patients with liver diseases, and to better understanding of the mechanisms implicated in their effects.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:558-563)

DOI:10.3305/nh.2013.28.3.6602

Key words: *Probiotics. Microbiota. Cirrhosis. Liver diseases. Bacterial translocation.*

mente la que se localiza en nuestro intestino, en el mantenimiento de la salud y en múltiples enfermedades. Es sorprendente que de todas las células que componen un organismo humano, solo el 10% son células eucariotas, mientras que el 90% restante son bacterias, fundamentalmente de la flora intestinal¹. Otro concepto interesante es la estrecha interrelación entre los humanos y nuestra microbiota intestinal. No solo existe una gran variedad de funciones interdependientes, con implicaciones metabólicas, nutricionales o inmunológicas²⁻⁴, sino que la barrera intestinal que separa nuestro organismo y la flora intestinal es realmente permeable para favorecer los intercambios entre ambos. Efectivamente, nuestras células dendríticas del sistema inmune intestinal se adentran en la flora intestinal para captar información antigénica de la misma que envían al resto de nuestro sistema inmune⁵. Pero también las bacterias intestinales pueden atravesar la barrera intestinal e introducirse en nuestro organismo mediante el fenómeno conocido como translocación bacteriana, dando lugar a importantes efectos sobre el sistema inmune⁶⁻¹⁰.

Tabla I
Principales propiedades de los probióticos

1. Supervivencia en el tracto gastrointestinal
2. Adherencia al epitelio intestinal
3. Modulación de la flora intestinal
4. Disminución de la permeabilidad intestinal
5. Inmunomodulación y/o inmunoestimulación
6. Seguridad para su uso en humanos

El mejor conocimiento de la importancia de la flora intestinal en los mecanismos de la salud y la enfermedad ha dado lugar a un creciente interés por intentar modular dicha flora, ya sea administrando microorganismos vivos o modificando el medio intestinal: los probióticos y los prebióticos, respectivamente. Se define probiótico como un microorganismo vivo (generalmente bacterias) cuya administración es beneficiosa para la salud. En cambio los prebióticos son ingredientes no digeribles de la dieta (generalmente fibras), cuya administración modifica el medio intestinal, lo que a su vez estimularía selectivamente el crecimiento y la actividad de determinadas bacterias intestinales que tienen el potencial de mejorar la salud del huésped. Los simbióticos son combinaciones de probióticos y prebióticos^{3,4,7}.

Se han descrito múltiples propiedades de los probióticos (tabla I), entre las que destacan: la supervivencia en el tracto gastrointestinal, la adherencia al epitelio intestinal, la seguridad, la modulación de la flora intestinal, la disminución de la permeabilidad intestinal y la inmunomodulación^{3,4,7,11-13}. Existen múltiples probióticos, la mayoría son lactobacilos o bifidobacterias, y en los últimos años se tiende a utilizar combinaciones de múltiples probióticos y/o prebióticos, para aumentar de forma aditiva los posibles efectos beneficiosos de estos tratamientos^{3,4,7,11-13}.

Fisiopatología de las enfermedades hepáticas

Antes de plantearnos por qué los probióticos pueden ser útiles en la enfermedades hepáticas, debemos tener en cuenta algunos aspectos de su fisiopatología. En la mayoría de enfermedades hepáticas, especialmente en la cirrosis pero también en otras situaciones como la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, la hepatitis fulminante o el trasplante hepático, se producen una serie de fenómenos entre los que destacan los cambios en la microbiota intestinal, el aumento en la permeabilidad intestinal y las alteraciones en el sistema inmune y la respuesta inflamatoria^{3,4,8-11,14-16}.

Las alteraciones en la microbiota intestinal se han relacionado directamente con la translocación bacteriana y la encefalopatía hepática en la cirrosis^{6,8-10,16,17}. La translocación bacteriana es un factor destacado en la patogenia de las frecuentes infecciones bacterianas en la cirrosis, la insuficiencia hepática fulminante y el tras-

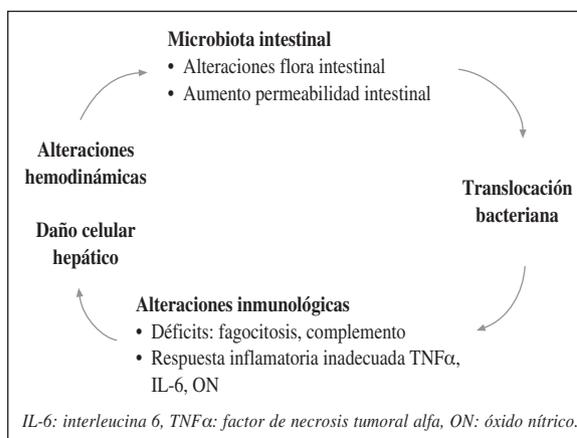


Fig. 1.—Fisiopatología de las enfermedades hepáticas.

plante hepático^{8-10,11,18}. Pero además, la translocación bacteriana “subclínica”, es decir, la presencia en sangre u otras localizaciones extraintestinales de bacterias intestinales o fragmentos de las mismas, produciría una respuesta inflamatoria inadecuada^{8,9,11,14}, que a su vez contribuiría al daño celular y las alteraciones hemodinámicas y renales, favoreciendo la aparición de complicaciones como el deterioro de la función hepática, la ascitis, la insuficiencia renal, la hemorragia digestiva o la encefalopatía hepática^{8-10,11,14,17} (fig. 1). Múltiples mediadores participarían en estos procesos, destacando la síntesis incrementada de óxido nítrico y de citocinas proinflamatorias como el TNFα y la IL-6^{8-10,14}.

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de diferentes tratamientos antibióticos en la prevención de infecciones bacterianas causadas por bacterias de origen entérico en las enfermedades hepáticas, especialmente en la cirrosis y la insuficiencia hepática fulminante^{7,10}. No obstante, la profilaxis antibiótica, sobre todo cuando se realiza durante periodos prolongados, presenta el inconveniente de favorecer la aparición de resistencias bacterianas, por lo que se ha postulado la necesidad de encontrar métodos alternativos de prevención de infecciones^{7,10,11,18}.

Teniendo en cuenta lo expuesto previamente sobre las propiedades de los probióticos, estos podrían ser útiles en las enfermedades hepáticas gracias a su potencial de modular tanto las alteraciones en la microbiota intestinal y la permeabilidad intestinal como los trastornos inmunológicos y de la respuesta inflamatoria, y además podrían ser una alternativa a los antibióticos en la prevención de las infecciones bacterianas^{3,4,7,10,11}.

Cirrosis e hipertensión portal

Diversos estudios experimentales y clínicos han evaluado la posible utilidad de los probióticos en la cirrosis analizando sus efectos sobre la flora intestinal, la translocación bacteriana, las alteraciones inmunológicas y la función hepática.

Wiest et al.¹⁹ estudiaron el efecto de *Lactobacillus acidophilus* en un modelo experimental de hipertensión portal prehepática en ratas y no observaron diferencias en el sobrecrecimiento bacteriano intestinal ni en la incidencia de translocación bacteriana en las ratas tratadas con respecto a las ratas que recibieron placebo.

Bauer et al.²⁰ evaluaron el probiótico *Lactobacillus GG* en un modelo experimental de cirrosis inducida mediante la administración de CCl_4 en ratas. Tampoco encontraron diferencias entre las ratas tratadas con el probiótico y las ratas tratadas con placebo en la concentración de enterobacterias cecales ni en la incidencia de translocación bacteriana o de peritonitis bacteriana.

Sin embargo, diferentes probióticos pueden ejercer efectos distintos ante una misma situación experimental o clínica^{3,4,7,13}. Chiva et al.²¹ evaluaron otro probiótico, *Lactobacillus johnsonii* La1, en el mismo modelo experimental de cirrosis en ratas. Los autores observaron que *Lactobacillus johnsonii* La1 asociado a antioxidantes (vitamina C y glutamato), pero también los antioxidantes solos, disminuía la concentración de enterobacterias intestinales y la translocación bacteriana con respecto a las ratas que recibieron agua. En todas las ratas tratadas con antioxidantes (con o sin lactobacilos), hubo una disminución del daño oxidativo intestinal, y probablemente fue el tratamiento antioxidante el responsable de la mayor parte de los efectos beneficiosos observados en este estudio, ya que un estudio posterior²² no ha demostrado ningún efecto de *Lactobacillus johnsonii* La1 sobre la flora intestinal y la translocación bacteriana cuando se administró sin antioxidantes.

Como se ha comentado anteriormente, la combinación de diversos probióticos puede ejercer un mayor efecto que un probiótico solo^{3,4,7,11,13}. Por ello, recientemente se ha estudiado en el mismo modelo experimental de cirrosis inducida por CCl_4 y fenobarbital en ratas los efectos de VSL#3, una combinación de 8 cepas de probióticos: *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium brevis*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*²³. En este estudio se ha observado que las ratas que recibieron VSL#3 desarrollaban ascitis con menor frecuencia y presentaban una incidencia inferior de translocación bacteriana (8,3% vs 50%, $p = 0,03$) que las ratas tratadas con agua. Además, el tratamiento con VSL#3 se asoció a una disminución de los niveles de $TNF\alpha$ y de la ratio $TNF\alpha/IL-10$; es decir, hubo un modulación del estado proinflamatorio característico de este modelo experimental.

Un interesante estudio en ratas con cirrosis inducida por CCl_4 ha demostrado que el probiótico *Lactobacillus plantarum* NCIMB8826 EV101 es capaz de disminuir la amoniemia²⁴. Considerando la importancia del amonio en la patogenia de la encefalopatía hepática¹⁷, este estudio sugiere que el tratamiento con probióticos

que disminuyan la amoniemia puede ser útil en los pacientes con cirrosis para tratar o prevenir la encefalopatía hepática.

Comentaremos a continuación los estudios clínicos más relevantes que han evaluado los probióticos en pacientes con cirrosis.

Stadlbauer et al.²⁵ han observado que el tratamiento con *Lactobacillus casei* Shirota durante 4 semanas en pacientes con cirrosis de etiología alcohólica mejora la actividad fagocítica de los neutrófilos, disminuye los niveles del receptor soluble de TNF 1 y 2 después de la estimulación con endotoxina y disminuye la sobreexpresión de TLR4. Estos datos indican que el efecto beneficioso del probiótico sobre el funcionamiento de los neutrófilos sería consecuencia, al menos en parte, de la disminución en la translocación bacteriana y, por tanto, del estímulo antigénico sobre el sistema inmune.

Liu et al.²⁶ estudiaron el efecto de un preparado simbiótico en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima. La encefalopatía hepática mínima es un sutil trastorno cognitivo solo detectable mediante tests neuropsicológicos que presenta un elevado porcentaje de pacientes cirróticos y se asocia a futuros episodios de encefalopatía aguda, deterioro en la calidad de vida, accidentes de tráfico, caídas y peor supervivencia^{17,27}. Estos autores aleatorizaron a 55 pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima en tres grupos de tratamiento durante 1 mes: un grupo recibió un simbiótico, una mezcla de 4 probióticos (*Pediococcus pentoseceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei paracasei* 19 y *Lactobacillus plantarum* 2592) y 4 fibras (inulina, pectina, almidón y beta glucano), un segundo grupo se trató solo con prebióticos (las 4 fibras), y un tercer grupo recibió placebo. En los pacientes tratados con el simbiótico hubo una disminución de la concentración de *Escherichia coli* y un aumento de lactobacilos en heces, disminución de la amoniemia y de la endotoxemia, y mejoría de la insuficiencia hepática y resolución de la encefalopatía hepática mínima en el 50% de los pacientes. Los efectos beneficiosos fueron menos marcados en los pacientes tratados solo con prebióticos y en el grupo placebo no hubo cambios significativos. Probablemente los interesantes resultados de este estudio sean debidos a los cambios en la microbiota intestinal y los posibles efectos sobre la respuesta inflamatoria (no evaluada en este estudio), cuya modulación habría llevado a la mejoría en la función hepática. Respecto a la resolución de la encefalopatía hepática mínima, sería consecuencia de los cambios en la microbiota intestinal, la posible modulación de la respuesta inflamatoria y la mejoría en la función hepática.

Otros estudios aleatorizados han demostrado la eficacia de diferentes probióticos asociados o no a prebióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima^{28,29}. La eficacia de estos preparados sería similar a la del tratamiento convencional con disacáridos no

absorbibles²⁹. De hecho, los disacáridos no absorbibles lactulosa y lactitol que se emplean habitualmente para el tratamiento y prevención de la encefalopatía hepática en los pacientes con cirrosis pueden considerarse como prebióticos⁷. Agrawal et al.³⁰ han observado recientemente que un preparado probiótico es tan eficaz como la lactulosa en la prevención de nuevos episodios de encefalopatía hepática aguda.

Loguercio et al.³¹ evaluaron los efectos de VSL#3 en pacientes con diferentes hepatopatías. Como hemos comentado anteriormente, VSL#3 es una mezcla de 8 probióticos. El tratamiento durante 3 meses con VSL#3 mejoró la función hepática y disminuyó las citocinas proinflamatorias TNF α e IL-6, el daño oxidativo y la producción de óxido nítrico en pacientes con cirrosis de etiología alcohólica. En pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C se observó mejoría en las transaminasas y en la producción de óxido nítrico. El principal problema de este estudio es que no es aleatorizado y no dispone de grupos control, lo cual cuestiona la validez de los resultados. Otro estudio posterior no ha observado efectos sobre la presión portal en pacientes con cirrosis e hipertensión portal tratados con VSL#3³².

Trasplante hepático

Los pacientes que son sometidos a un trasplante hepático presentan una alta incidencia de infecciones en el postoperatorio. Dos estudios aleatorizados han evaluado la eficacia de los probióticos y prebióticos en la prevención de infecciones en estos pacientes^{18,33}. En uno de ellos¹⁸, 95 pacientes fueron distribuidos en 3 grupos: un grupo recibió antibióticos orales no absorbibles (tobramicina, amfotericina y colistina), el segundo grupo fibra de avena con *Lactobacillus plantarum* 299 inactivado, y el tercer grupo fibra de avena con *Lactobacillus plantarum* 299 vivo. La incidencia de infecciones bacterianas fue del 48% en el grupo tratado con antibióticos, 34% en el grupo tratado con fibra y *Lactobacillus plantarum* 299 inactivado, y 13% en el grupo que recibió fibra y *Lactobacillus plantarum* 299 vivo ($p = 0,01$ respecto al grupo tratado con antibióticos).

En el segundo estudio de los mismos autores³³, doble ciego, se incluyeron 66 pacientes a los que se realizaba trasplante hepático. Durante 14 días, un grupo recibió la mezcla de los probióticos *Pediococcus pentoseceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei paracasei* 19 y *Lactobacillus plantarum* 2592, y 4 fibras: inulina, pectina, almidón y beta glucano; y el otro grupo solo las fibras. El 48% de los pacientes del grupo tratado solo con fibras (prebióticos) frente al 3% en el grupo tratado con probióticos y fibras (tratamiento simbiótico) desarrollaron infecciones bacterianas, diferencia que fue estadísticamente significativa. Si bien no hubo mortalidad y la estancia hospitalaria fue similar

en los dos grupos, la incidencia de complicaciones no infecciosas (especialmente biliares o vasculares) fue superior en el grupo tratado con simbióticos que en el grupo tratado solo con fibra (prebióticos) (36% vs 12%, $p = 0,04$). No disponemos de una explicación para esta mayor incidencia de complicaciones no infecciosas en los pacientes que recibieron probióticos, pero este hecho señala que los probióticos, considerados en general seguros, también pueden raramente producir efectos secundarios, como se ha observado recientemente en un estudio que incluyó pacientes con pancreatitis³⁴.

Esteatohepatitis no alcohólica

En la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica la disregulación en los mecanismos de respuesta inmunitaria desempeña un papel muy importante en el daño hepático, pero también las alteraciones en la microbiota intestinal estarían implicadas en la fisiopatología de ambas enfermedades^{31,35}. Por ello, los probióticos podrían ser eficaces en estas entidades, especialmente en la esteatohepatitis no alcohólica, cada vez más frecuente en nuestro medio debido al aumento del sobrepeso y la obesidad^{31,35,36}.

A nivel experimental, Li et al.³⁵ han observado en ratones obesos que la combinación de probióticos VSL#3 disminuye el daño histológico hepático, la concentración hepática de ácidos grasos y los niveles séricos de transaminasas. También han demostrado estos autores que VSL#3 reduce la resistencia a la insulina y la expresión de vías de señalización reguladas por TNF α que participan en el desarrollo de la resistencia a la insulina.

En el estudio no controlado de Loguercio et al.³¹ comentado anteriormente en que se incluyeron pacientes con diversas hepatopatías tratados con VSL#3, también se estudió un grupo con enfermedad hepática grasa no alcohólica. En estos pacientes el tratamiento durante 3 meses con VSL#3 se acompañó de una disminución estadísticamente significativa de transaminasas, daño oxidativo (estimado mediante los niveles plasmáticos de malondialdehído y 4-hidroxi-nonenal) y de la producción de óxido nítrico (estimado mediante los niveles plasmáticos de S-nitrosotioles).

Insuficiencia hepática aguda

En un modelo experimental de insuficiencia hepática aguda en ratas mediante hepatectomía subtotal, Wang et al.³⁷ observaron una disminución del sobrecrecimiento bacteriano intestinal por *Escherichia coli* y de la translocación bacteriana en las ratas tratadas con harina de avena fermentada con *Lactobacillus reuteri* R2LC (es decir, un simbiótico), en comparación con las ratas tratadas con harina de avena no fermentada (prebiótico) y las ratas tratadas con suero salino.

Adawi et al.³⁸ evaluaron cinco especies de lactobacilos por vía rectal en otro modelo experimental de insuficiencia hepática aguda en ratas, en esta ocasión mediante la administración de D-galactosamina. En este estudio, solo el tratamiento con uno de los cinco probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*) se acompañó de una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de translocación bacteriana respecto a las ratas que no recibieron probióticos. Este estudio es un ejemplo de que, como ya hemos señalado anteriormente, diferentes probióticos pueden ejercer efectos distintos en una determinada situación clínica o experimental^{3,4,7,12,13}.

No conocemos estudios clínicos que hayan evaluado la eficacia de los probióticos en la insuficiencia hepática aguda.

Conclusiones

Los probióticos, especialmente en combinaciones de varias cepas bacterianas, pueden jugar un papel en el tratamiento de diferentes hepatopatías, así como en la prevención de las complicaciones de la cirrosis, debido a su capacidad para modular la flora intestinal, la permeabilidad intestinal y la respuesta inmune. Sin embargo, son precisos más estudios bien diseñados, tanto a nivel experimental como a nivel clínico, para conocer mejor los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios de estos tratamientos, así como los mecanismos fisiopatológicos implicados en dichos efectos.

Referencias

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
2. Wallace TC, Guarner F, Madsen K, Cabana MD, Gibson G, Hentges E et al. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. *Nutr Rev* 2011; 69: 392-403.
3. Jonkers D, Stockbrügger R. Review article: probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (Suppl. 2): 133-48.
4. Fedorak RN, Madsen K. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 146-55.
5. Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol* 2008; 29: 565-73.
6. Wiest R, García-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-33.
7. Soriano G, Guarner F. Prevención de la translocación bacteriana mediante probióticos y prebióticos. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (Suppl. 1):23-30.
8. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 27-31.
9. Albillos A, de la Hera A, Álvarez-Mon M. Consecuencias patológicas de la translocación bacteriana en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 450-53.
10. Tandon P, García-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 26-42.
11. Sheth AA, García-Tsao G. Probiotics and liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (Suppl. 2): S80-4.
12. Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitek P. Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2890-6.
13. Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad Med J* 2004; 80: 516-26.
14. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, Muñoz C, Caño R, Moreu R et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008; 47: 978-85.
15. Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol* 2012; 56: 1283-92.
16. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastroenterol Liver Physiol* 2012; 302: G168-75.
17. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 70-80.
18. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Müller AR, Serke S et al. Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 123-8.
19. Wiest R, Chen F, Cadelina G, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Effect of *Lactobacillus*-fermented diets on bacterial translocation and intestinal flora in experimental prehepatic portal hypertension. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1136-41.
20. Bauer TM, Fernández J, Navasa M, Vila J, Rodés J. Failure of *Lactobacillus* spp. to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 36: 501-6.
21. Chiva M, Soriano G, Rochat I, Peralta C, Rochat F, Llovet T et al. Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 37: 456-62.
22. Soriano G, Sánchez E, Guarner C, Schiffrin EJ. *Lactobacillus johnsonii* La1 without antioxidants does not decrease bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 1395-6.
23. Sánchez E, Boullosa A, Nieto JC, Vidal S, Mirelis B, Juárez J et al. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation and proinflammatory state in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl. 2): S268 (abstract).
24. Nicaise C, Prozzi D, Viaene E, Moreno C, Gustot T, Quertinmont E et al. Control of acute, chronic, and constitutive hyperammonemia by wild-type and genetically engineered *Lactobacillus plantarum* in rodents. *Hepatology* 2008; 48: 1184-92.
25. Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, Wright GA, Davies NA, Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48: 945-51.
26. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-9.
27. Soriano G, Román E, Córdoba J, Torrens M, Poca M, Torras X et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1922-30.
28. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera M, Toscano MA. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3259-65.
29. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 725-32.
30. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1043-50.
31. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3

- on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 540-3.
32. Tandon P, Moncrief K, Madsen K, Arrieta MC, Owen RJ, Bain VG et al. Effects of probiotic therapy on portal pressure in patients with cirrhosis: a pilot study. *Liver Int* 2009; 29: 1110-5.
 33. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation. A randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 125-30.
 34. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-9.
 35. Li Z, Yang SY, Lin H, Watkins PA, Moser AB, De Simone C, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-50.
 36. García-Alvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Castell C, Foz M, Uauy R et al. Obesity and overweight trends in Catalonia, Spain (1992-2003): gender and socio-economic determinants. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1368-78.
 37. Wang XD, Soltesz V, Molin G, Andersson R. The role of oral administration of oatmeal fermented by *Lactobacillus reuteri* R2LC on bacterial translocation after acute liver failure induced by subtotal liver resection in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 180-5.
 38. Adawi D, Kasravi FB, Molin G, Jeppsson B. Effect of *Lactobacillus* supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat. *Hepatology* 1997; 25: 642-7.