



REVISIÓN

Microbioma y traslocación bacteriana en la cirrosis



Isabel Gómez-Hurtado^a, José Such^{a,b} y Rubén Francés^{a,c,*}

^a Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Digestive Disease Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos

^c Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante, España

Recibido el 22 de junio de 2015; aceptado el 22 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 13 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Cirrosis;
Traslocación
bacteriana;
Microbiota;
Encefalopatía;
Hipertensión portal;
Peritonitis bacteriana
espontánea

Resumen Los cambios cualitativos y cuantitativos en la microbiota intestinal juegan un papel muy importante en la cirrosis. El ser humano alberga cerca de 100 trillones de bacterias intestinales, representando así alrededor de 10 veces más células microbianas que eucariotas. El tracto gastrointestinal es el área de superficie más grande del cuerpo y se encuentra en constante exposición a estos microorganismos vivos. La simbiosis existente, demostrada por la falta de respuesta proinflamatoria contra bacterias comensales, implica la presencia de líneas de comunicación claramente definidas que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis del hospedador. Así, las alteraciones en la flora intestinal parecen tener un papel en la patogénesis y la progresión de varias enfermedades hepáticas y gastrointestinales. Esto ha convertido su modificación selectiva en un área de interés terapéutico.

La traslocación bacteriana se define como el paso de bacterias y/o sus productos desde el intestino a los ganglios linfáticos mesentéricos. Por tanto, las alteraciones en la microbiota intestinal han mostrado su importancia, al menos parcialmente, en la patogénesis de varias complicaciones que surgen en la enfermedad hepática en fase terminal, tales como la encefalopatía hepática, la hipertensión portal y la peritonitis bacteriana espontánea.

En esta revisión se resume, por un lado, cómo la enfermedad hepática puede alterar la composición habitual de la microbiota intestinal, y por otro, cómo esta alteración contribuye al desarrollo de complicaciones en la cirrosis.

© 2015 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cirrhosis;
Bacterial
translocation;
Microbiota;
Encephalopathy;

Microbiome and bacterial translocation in cirrhosis

Abstract Qualitative and quantitative changes in gut microbiota play a very important role in cirrhosis. Humans harbour around 100 quintillion gut bacteria, thus representing around 10 times more microbial cells than eukaryotic ones. The gastrointestinal tract is the largest surface area in the body and it is subject to constant exposure to these living microorganisms. The existing symbiosis, proven by the lack of proinflammatory response against commensal

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frances.rub@gva.es (R. Francés).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.10.013>

0210-5705/© 2015 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Portal hypertension;
Spontaneous
bacterial peritonitis

bacteria, implies the presence of clearly defined communication lines that contribute to the maintenance of homeostasis of the host. Therefore, alterations of gut flora seem to play a role in the pathogenesis and progress of multiple liver and gastrointestinal diseases. This has made its selective modification into an area of high therapeutic interest.

Bacterial translocation is defined as the migration of bacteria or bacterial products from the intestines to the mesenteric lymph nodes. It follows that alteration in gut microbiota have shown importance, at least to some extent, in the pathogenesis of several complications arising from terminal liver disease, such as hepatic encephalopathy, portal hypertension and spontaneous bacterial peritonitis.

This review sums up, firstly, how liver disease can alter the common composition of gut microbiota, and secondly, how this alteration contributes to the development of complications in cirrhosis.

© 2015 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

El intestino grueso es el entorno natural conocido más densamente poblado. Contiene aproximadamente 10^{14} células bacterianas¹, lo que representa alrededor de 10 veces más células microbianas que células eucariotas. La microbiota intestinal es una población diversa de microorganismos vivos, de la que el 99,1% está constituida por aproximadamente unas 1.000 especies bacterianas diferentes², altamente susceptibles a las alteraciones ambientales y fisiopatológicas³, mientras el resto lo constituyen mayoritariamente arqueas, con únicamente un 0,1% de origen eucariota y viral⁴. El genoma total de los microorganismos que forman parte de la microbiota, llamado microbioma (unos 60.000 genes), excede en unas 100 veces al genoma humano codificado⁵ y proporciona funciones que no han evolucionado en los seres humanos⁶. Por tanto, podemos considerar que nuestro genoma es la suma de nuestros genes y los que pertenecen a los billones de microorganismos que forman parte de nuestra microbiota⁷. La distribución de los microorganismos varía desde 10 hasta 10^2 bacterias/ml entre estómago y duodeno, de 10^2 a 10^8 bacterias/ml entre yeyuno e íleon, y de 10^{12} - 10^{13} bacterias/ml en el colon⁸.

La microbiota intestinal desempeña varias funciones importantes en la salud del hospedador, complementando sus necesidades nutricionales a través de la descomposición y absorción de hidratos de carbono complejos de la dieta que las enzimas humanas no pueden digerir, y sintetizando algunas sustancias esenciales, por ejemplo, la vitamina K^{9,10}. Además, ayudan a mantener la integridad de la barrera del epitelio intestinal a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato o el propionato. Los ácidos grasos de cadena corta constituyen la principal fuente de energía para las células epiteliales del colon, ayudan a la restitución epitelial¹¹ y contribuyen a la maduración del sistema inmune del hospedador¹². Además, estos organismos protegen al hospedador contra los microorganismos patógenos, compitiendo por los sitios de adhesión y nutrientes, y mediante la producción de agentes antimicrobianos.

La cirrosis se caracteriza por una distorsión histológica del hígado con presencia de nódulos regenerativos que provocan hipertensión portal. Este hecho, a su vez, altera la motilidad intestinal induciendo sobrecrecimiento

bacteriano intestinal (SBI)¹³. En concreto, en pacientes con cirrosis existe un sobrecrecimiento de bacterias potencialmente patógenas (por ejemplo, especies gramnegativas) y un descenso en familias bacterianas autóctonas. La estrecha relación entre las complicaciones más frecuentes que surgen en los pacientes con cirrosis y la microbiota intestinal se ha estudiado intensamente en los últimos años y ha resaltado la importancia de la constante comunicación entre el intestino y el hígado en el manejo de pacientes con cirrosis¹⁴. Las complicaciones como la encefalopatía hepática (EH), la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la hemorragia por varices en los pacientes cirróticos están directamente causadas o agravadas por la traslocación de flora entérica o sus productos a territorios extraintestinales.

Traslocación bacteriana en la cirrosis

Las infecciones bacterianas son una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis descompensada, con una incidencia en el momento del ingreso o durante la hospitalización de aproximadamente el 32% en el último estudio prospectivo¹⁵. De ellas, la PBE es la más frecuente, inducida en hasta un 70-80% de los casos por bacterias aerobias gramnegativas de origen entérico, principalmente *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Klebsiella pneumoniae*¹⁶⁻¹⁸.

El mecanismo patogénico más común para explicar el paso de bacterias o de sus productos desde la luz intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos (GLM)¹⁹ y otras localizaciones extraintestinales se define como traslocación bacteriana (TB)^{19,20}. Nuestro conocimiento de la patogenia de la TB se basa principalmente en estudios realizados en modelos experimentales, dada la dificultad obvia de obtener GLM de pacientes cirróticos. La TB se define como la presencia de un cultivo positivo en los GLM, y de acuerdo con este criterio está presente en aproximadamente el 50-60% de las ratas con cirrosis inducida por CCl₄ y presencia de ascitis, mientras que este porcentaje se reduce al 0-10% en los animales control²¹. En los últimos años, el concepto de TB se ha ampliado para incluir no solo el paso de bacterias, sino también de sus productos^{20,22-25} a través de la barrera intestinal, siendo también capaces de generar una respuesta inmunitaria^{23,26-28}. Uno de los experimentos que

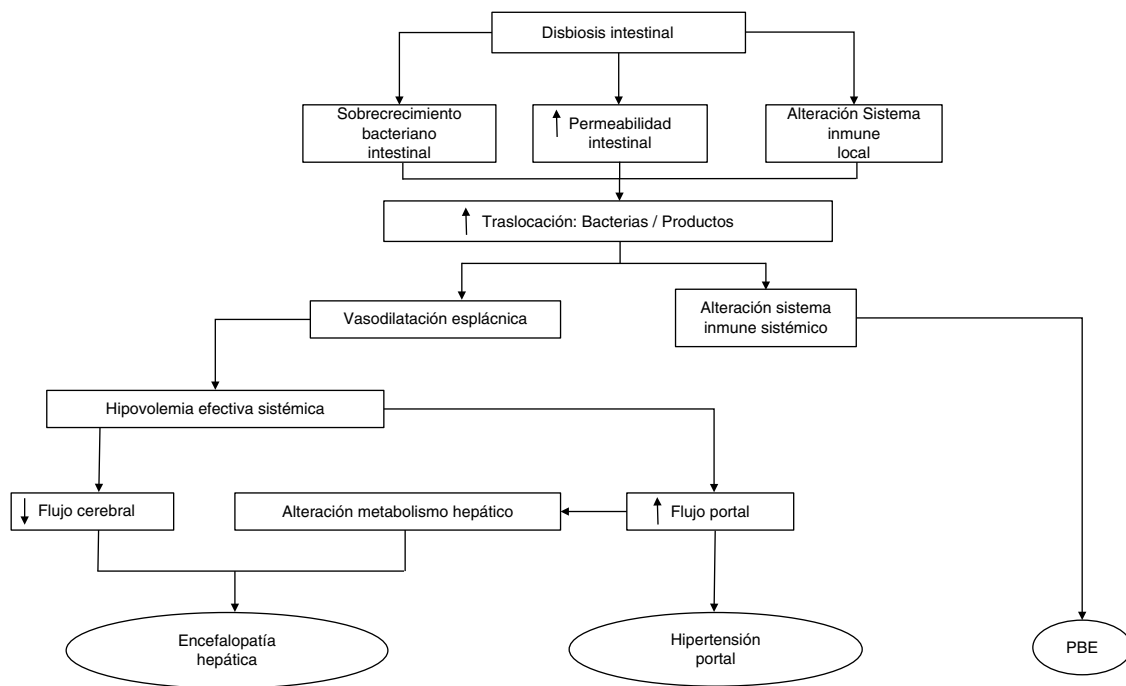


Figura 1 Consecuencias sistémicas de la disbiosis intestinal y del aumento de traslocación bacteriana.

más claramente demuestran la traslocación de bacterias a GLM fue descrito por Teltschik et al. utilizando *E. coli* marcada con proteína verde fluorescente y administrada por vía oral a ratas con cirrosis. Las bacterias podían observarse no solo en la luz intestinal, sino también en los GLM y en líquido ascítico (LA)²⁹.

Los mecanismos que influyen en la patogenia de la TB son fundamentalmente el SBI, las alteraciones inmunológicas locales y sistémicas y un aumento de la permeabilidad intestinal^{30,31}. Cualquiera de estas alteraciones trastorna el aclaramiento de bacterias endógenas de la circulación portal y sistémica, convirtiendo el intestino en la principal fuente de complicaciones bacterianas en la cirrosis (fig. 1). Por lo tanto, la comprensión de la fisiología de las interacciones de las bacterias intestinales y la patogénesis de la TB puede conducir a nuevas estrategias terapéuticas enfocadas a la modulación de la microbiota intestinal y dirigidas a mejorar o prevenir los episodios de BT y la inflamación en la cirrosis.

Cambios de la microbiota intestinal en la cirrosis

Las especies bacterianas que constituyen la microbiota pertenecen en su mayoría a los *phylum Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias*³², siendo los 2 primeros los *phylum* predominantes en todos los vertebrados³³ (fig. 2). Las bacterias gramnegativas aerobias traslocan con más frecuencia los GLM, incluso a través de un epitelio intestinal histológicamente intacto^{34,35}, especialmente *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras enterobacterias y enterococos³⁵. Especies como *E. coli* son las que causan infecciones bacterianas en pacientes cirróticos con mayor frecuencia³⁶⁻³⁹. No obstante,

los anaerobios superan en número a los aerobios en una proporción 100:1, limitando así la colonización y el crecimiento excesivo de otros microorganismos potencialmente invasores o patógenos. De hecho, la eliminación selectiva de las bacterias anaerobias facilita el SBI y la traslocación de bacterias facultativas⁴⁰.

El SBI se describe como un incremento cuantitativo de la microbiota intestinal, y puede referirse tanto a la población global como a una especie bacteriana en concreto. Dicho SBI ha sido definido de forma arbitraria como $> 10^5$ UFC/ml y/o la presencia de bacterias colónicas en aspirado yeyunal superior⁴¹. Utilizando esta medida, la prevalencia de SBI en los pacientes con cirrosis varía de un 48 a un 73%⁴²⁻⁴⁶. En la cirrosis, el SBI es uno de los principales factores que promueven la TB, y la presencia de TB en GLM en modelos experimentales se asocia de forma rutinaria a un SBI^{30,47}. Estudios experimentales han demostrado que en las ratas cirróticas con ascitis y TB el SBI es más frecuente que en animales sin TB⁴⁷. Por el contrario, en ratas con ausencia de SBI, la TB ocurre raramente (0-11%) y es comparable a la observada en ratas control. Otro estudio, en esa ocasión en ratones, demostró que existía una relación directa entre la densidad y la composición de las bacterias presentes en un segmento del intestino y el número de bacterias viables de esta cepa presente en GLM⁴⁸.

El SBI es más frecuente en los pacientes con daño hepático severo⁴⁹ que en los sanos, especialmente en aquellos con una mayor insuficiencia hepática⁵⁰ y con antecedentes de PBE⁵¹. Sin embargo, en estos estudios el SBI se estimó mediante el test del aliento, que no es un método completamente fiable para su diagnóstico^{30,44,46}. Además, el hecho de que la TB esté presente en un 50% de las ratas sin SBI demuestra que otros factores además del SBI intervienen en su patogenia. Por ejemplo, en la lesión hepática inducida por etanol experimental, el

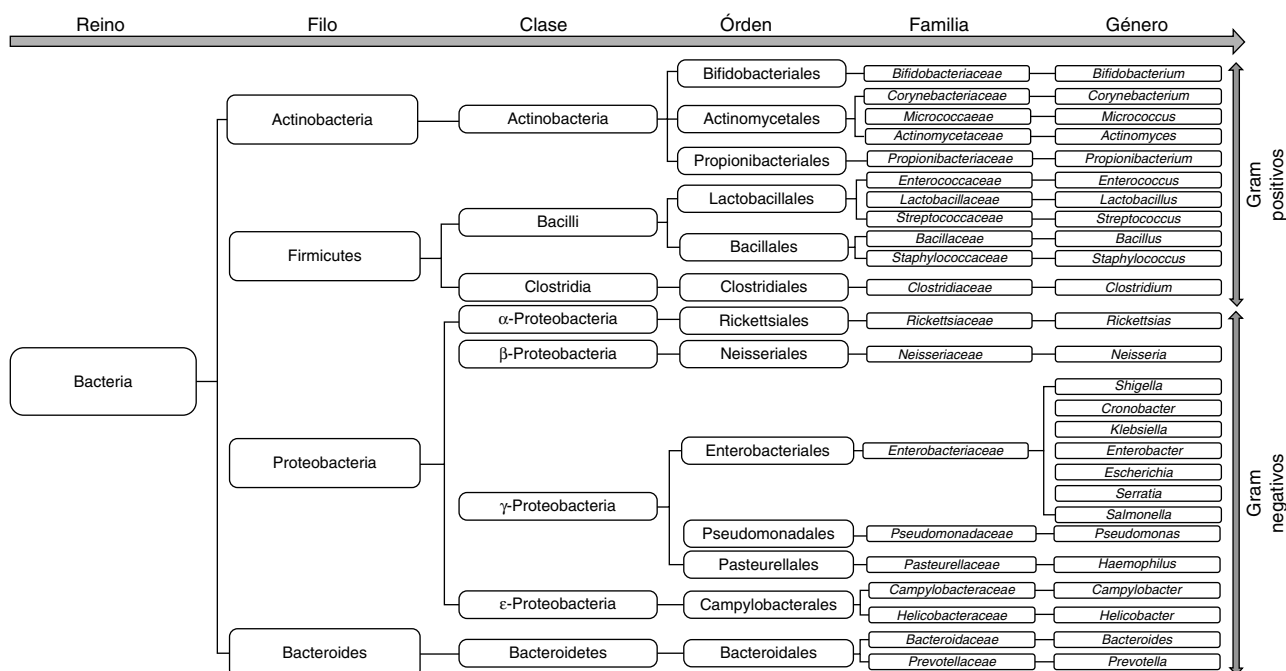


Figura 2 Clasificación taxonómica de las bacterias. Modificada de Unger et al. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205-13.

aumento de TB se produce antes de los cambios en la flora intestinal⁵².

El SBI en la cirrosis se ha atribuido tradicionalmente a una disminución de la motilidad del intestino delgado y a un aumento del tiempo de tránsito intestinal^{43,51,53-55} debido, en parte, a un incremento de la actividad de la síntesis de óxido nítrico (NO)⁵¹ y del estrés oxidativo de la pared intestinal. Con independencia de las causas que lo originan, el defecto de tránsito parece relevante en estos pacientes ya que la administración de procinéticos, como cisaprida, reduce considerablemente la incidencia de SBI en pacientes y animales de experimentación⁴⁶. Otros factores como la acidez gástrica, los defectos en la actividad inmune local de la mucosa intestinal y una disminución de las secreciones pancreatobiliares en el colon de pacientes con cirrosis parecen desencadenar un fallo en el control del crecimiento bacteriano intestinal⁵⁶⁻⁵⁸. Las implicaciones clínicas de este fallo están representadas por la existencia de TB patológica, un elevado riesgo de infecciones bacterianas y de la descompensación del daño hepático²⁴. La asociación propuesta recientemente entre los inhibidores de la bomba de protones y el desarrollo de SBI^{44,59} y PBE^{60,61} se ha cuestionado en una gran cohorte de pacientes cirróticos⁶². Sin embargo, la hipoglucemia y la aclorhidria sí se han observado en pacientes con cirrosis, incluso sin tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, resultando en un mayor pH en el intestino delgado que, bajo estas circunstancias, se ha asociado con SBI⁶³.

Los pacientes con cirrosis están expuestos a un elevado riesgo de disbiosis debido a las interacciones patológicas entre el hígado y el tracto gastrointestinal. Cuando se altera la barrera ácido-gástrica, las bacterias orofaríngeas, incluyendo principalmente bacterias grampositivas (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Micrococcus* spp.,

Lactobacillus spp., *Neisseria* spp., *Veillonella* spp., *Corynebacterium* spp., *Actinomyces* spp., *Fusobacterium* spp.), incrementan su número en el estómago, el duodeno y el yeyuno proximal. Al mismo tiempo, cuando el aclaramiento intestinal está dañado, debido a una reducción en la motilidad intestinal, la concentración de la microbiota colónica (incluyendo *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., y *Bacteroides* spp.) aumenta en el intestino delgado⁴³. Además, la disminución de ácidos biliares en el intestino favorece el sobrecrecimiento de miembros patógenos del microbioma intestinal, incluyendo *Porphyromonadaceae* y *Enterobacteriaceae*⁶⁴. De hecho, una publicación reciente de Kakiyama et al. proporciona evidencias sobre la baja entrada de ácidos biliares en el intestino como posible causa de la disbiosis en los pacientes con cirrosis⁶⁵.

Utilizando técnicas de cultivo y pirosecuenciación del contenido fecal se ha podido identificar también un cambio cualitativo de la microbiota intestinal tanto en modelos animales de cirrosis como en la cirrosis humana^{66,67}. El microbioma de la cirrosis se ha asociado con una disminución del phylum *Lachnospiraceae* (particularmente *Clostridia*)^{67,68} y *Bacteroidetes* (principalmente la familia de *Bacteroidaceae*)⁶⁷ y un aumento en el phylum *Proteobacteria* (principalmente la clase de *Gammaproteobacteria* y particularmente entre los *Enterobacteriaceae*)^{67,68}. Curiosamente, la disminución de *Clostridia* dio lugar a un aumento en la respuesta proinflamatoria⁶⁸ y se correlacionó negativamente con la puntuación Child-Pugh⁶⁷.

En un reciente estudio, Fouts et al.⁶⁶ investigaron la dinámica de la enfermedad hepática, la TB y los cambios en el microbioma intestinal en un modelo de colestasis por ligadura del conducto biliar común y de daño hepático crónico por CCl₄ en ratón. En dicho estudio se observó un aumento

de la permeabilidad intestinal y la TB muy temprano tras la lesión hepática, así como un SBI de bacterias aerobias y anaerobias, evidente de forma temprana tras la ligadura del conducto biliar común. El microbioma tras la colestasis fue cualitativamente similar al de los ratones control, mientras que en el modelo de cirrosis por CCl₄ se observó un aumento de *Firmicutes* y *Actinobacteria*. En este estudio se evidenciaba también que la TB precede a los cambios cualitativos y cuantitativos en la microflora intestinal en un modelo de daño hepático tóxico inducido por CCl₄, como sucede en el modelo de esteatohepatitis alcohólica⁵².

También recientemente, un estudio realizado por Qin et al.⁶⁹ elaboró un catálogo de genes de la microbiota intestinal de muestras de pacientes con cirrosis y controles sanos. *Bacteroidetes* y *Firmicutes* fueron los *phylum* de microorganismos más comunes en ambos grupos de estudio. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis había menos *Bacteroides*, y estaban aumentadas las proporciones de *Veillonella*, *Streptococcus*, *Clostridium* y *Prevotella* en comparación con los controles, planteando la posibilidad de que la alteración de la microbiota podría tener un papel como causa de la cirrosis. Además, en este estudio los autores seleccionaron 15 genes microbianos como biomarcadores para crear un índice de discriminación entre pacientes con cirrosis y controles.

Consecuencias clínicas de los cambios en el microbioma de los pacientes cirróticos

El curso clínico de la cirrosis se complica frecuentemente con el desarrollo de hemorragias gastrointestinales, EH, insuficiencia renal, o PBE, dando lugar a un empeoramiento de la función hepática y a un peor pronóstico de los pacientes. Las alteraciones en el microbioma intestinal también pueden influir en el desarrollo y la evolución de dichas complicaciones⁷⁰. Un estudio reciente documentó un cambio en el cociente entre la flora autóctona y no autóctona en pacientes con cirrosis. Dicha ratio fue más alta en los pacientes control (2,05), seguida de la relativa a los pacientes con cirrosis compensada (0,89) y descompensada (0,66) ($p < 0,0001$), y este cociente se correlacionó negativamente con los valores de endotoxina⁷¹. Por lo tanto, es importante comprender el perfil de estos microorganismos con el fin de desarrollar estrategias para modificar la evolución de la enfermedad.

Encefalopatía hepática

La EH es una enfermedad neuropsiquiátrica grave y progresiva que se presenta en pacientes con cirrosis avanzada. Está presente en un 25% de los pacientes con fallo hepático agudo⁷², y está asociada a una menor supervivencia^{73,74}.

Varios estudios muestran que la microbiota intestinal se encuentra alterada en pacientes cirróticos con EH. Más específicamente, se ha descrito un cambio cuantitativo en la relación de *Bacteroides*/*Firmicutes* con la prevalencia de bacterias potencialmente patógenas (*Enterobacteriaceae* y *Streptococcaceae*)^{67,75}, y la reducción de poblaciones beneficiosas (*Lachnospiraceae*)⁷⁵. Liu et al.⁷⁶ demostraron un sobrecrecimiento significativo de *E. coli* y *Staphylococcal* spp. potencialmente patógenos en la microbiota intestinal

de los pacientes cirróticos con EH mínima. Otros estudios han demostrado que los pacientes con cirrosis y EH poseen una mayor concentración de *Enterobacteriaceae* y *Alcaligenaceae* en comparación con los sujetos control y pacientes cirróticos sin EH⁷⁵. Este estudio muestra, además, que familias bacterianas específicas (*Alcaligenaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Enterobacteriaceae*) están fuertemente asociadas con la función cognitiva y la inflamación en la EH⁷⁵. Bajaj et al. estudiaron también la relación entre la microbiota intestinal, la inflamación y la función cognitiva en pacientes^{75,77,78}. El aumento en la cantidad de bacterias de la familia *Alcaligenaceae* se asoció significativamente con un mal rendimiento cognitivo, mientras que el aumento en el número de bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* se asoció con el empeoramiento en la inflamación en el grupo de pacientes con cirrosis. El grupo *Alcaligenaceae* lo constituyen proteobacterias que degradan la urea para producir amoníaco, lo que puede explicar su asociación con una peor función cognitiva⁷⁹. Por último, en los pacientes con EH existen marcadores de la respuesta inmune altamente correlacionados con componentes del microbioma intestinal, indicando una posible sinergia entre la inflamación, la función cognitiva y cambios en el microbioma^{80,81}.

Se ha demostrado que algunos probióticos y la lactulosa son efectivos en la profilaxis secundaria de la EH, con una menor incidencia de diarrea y distensión abdominal en el caso del uso de probióticos⁸². De hecho, la lactulosa tiene un efecto prebiótico sobre la flora intestinal⁸³, ya que incrementa la población de *Bifidobacterium*. En un estudio reciente⁸⁴, pacientes con cirrosis que se habían recuperado de un episodio de EH el mes anterior fueron distribuidos al azar para tomar VSL#3 o placebo durante 6 meses. Este estudio mostró una mejora en la función hepática y una reducción en los niveles de marcadores proinflamatorios en pacientes que recibieron probióticos, quizás a causa de una reducción en la tasa de TB debida a la disbiosis causada, aunque los autores no midieron en este trabajo ningún indicador de TB.

Hipertensión portal

La vasodilatación arterial esplácnica es el factor principal en la patogénesis del síndrome circulatorio hiperdinámico que ocurre en pacientes con cirrosis e hipertensión portal⁸⁵⁻⁸⁷. Su causa principal es el aumento en la síntesis y la liberación de NO, un potente vasodilatador, por parte de las formas endotelial e inducible de la NO sintasa en la circulación esplácnica. Si bien la activación de la forma endotelial de la NO sintasa se debe principalmente al esfuerzo constante, la activación de la forma inducible se ha asociado con la exposición a bacterias y sus productos y con un aumento de la liberación de NO²³, que a su vez agrava aún más la alteración circulatoria presente en la cirrosis^{88,89}. El TNF- α también parece estar involucrado en la patogénesis de este síndrome^{90,91}. En respuesta a la hipertensión portal se desarrollan varices esofágicas, clínicamente relevantes debido a su riesgo de rotura y sangrado, con una mortalidad del 30% por episodio, y alcanzando una probabilidad de resanado de un 30-40% en las primeras 6 semanas si no existe un tratamiento adecuado.

Las alteraciones hemodinámicas en la cirrosis parecen ser consecuencia de la disbiosis intestinal y la migración de

bacterias comensales a la cavidad intestinal y la circulación sistémica⁹². Las citocinas proinflamatorias contribuyen a una circulación hiperdinámica, hipertensión portal⁹³, daño en la función hepática y alteraciones en la coagulación⁵⁷. Existe una relación causal entre la inflamación provocada por la TB y la hipertensión portal, demostrada en estudios con modelos animales en los que la administración de ADN bacteriano o LPS desencadena un aumento de la presión portal⁹⁴. En un trabajo realizado en pacientes con cirrosis, estos recibieron al azar una descontaminación intestinal selectiva con norfloxacin (400 mg/2 veces al día) o placebo⁹⁵. En este trabajo, solo los pacientes tratados con antibiótico mostraron una mejora en la circulación hiperdinámica. La capacidad de norfloxacin para alterar de forma selectiva la microbiota intestinal parece ser responsable de los cambios hemodinámicos vistos en los pacientes. Estos resultados demuestran indirectamente la relación entre la disbiosis intestinal, el estado proinflamatorio provocado por la TB y el empeoramiento de la hipertensión portal. En otro estudio reciente, la investigación se realizó con rifaximina, un antibiótico oral no absorbible, y los autores encontraron resultados similares, reduciendo la presión portal y la fibrosis *in vivo* en comparación con el grupo no tratado⁹⁶. En este trabajo los autores utilizaron un modelo de ratón knock-out para TLR4, incapaz, por tanto, de activar la vía TLR4 en respuesta a LPS. En estos animales, la exposición a LPS no se reflejó en cambios en la presión portal, angiogénesis, fibrosis o estado inflamatorio de los animales, evidenciando que el efecto de rifaximina en la inflamación hepática y la hipertensión portal está mediado por una disminución en la regulación de la vía TLR4 como resultado de una disminución de la traslocación de bacterias gramnegativas.

Peritonitis bacteriana espontánea

La PBE es la infección del LA en ausencia de cualquier otra fuente de infección intraabdominal primaria, y se considera que está presente si el recuento de neutrófilos en LA es superior a 250 por microlitro⁹⁷, ya sea con cultivo microbiológico positivo o negativo^{18,98}. Los pacientes con daño hepático crónico tienen un SBI y una elevada tasa de TB, evidenciado por un aumento en la presencia de ADN bacteriano²² y de anticuerpos antimicrobianos⁹⁹ en su circulación. La bacteriemia y el aumento en la traslocación de productos bacterianos a la circulación hepatoesplácnica y sistémica provocan un aumento en la respuesta proinflamatoria que, sumado al fallo en el control de la TB por parte del hospedador y al aumento en la susceptibilidad de este, determinan el daño de órganos lejanos al intestino. La permeabilidad intestinal también está alterada en pacientes cirróticos con ascitis, historia de PBE y elevado Child-Pugh¹⁰⁰.

Inmediatamente después de diagnosticar la PBE en pacientes en los que existe sospecha clínica se debe comenzar una terapia intravenosa de amplio espectro. La PBE se trata generalmente con cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxima, durante 5 días¹⁰¹⁻¹⁰⁴. En un ensayo aleatorizado y controlado se ha demostrado que ofloxacin oral es tan efectivo como cefotaxima intravenosa en un subgrupo de pacientes con PBE y ausencia de otros factores de riesgo³⁹. Los pacientes que sobreviven a un episodio de PBE tienen una recurrencia en un año de alrededor de un 70%.

En este sentido, la descontaminación intestinal selectiva de la microbiota gramnegativa con norfloxacin reduce el riesgo de la recurrencia de PBE a un 20% en 2 años¹⁰⁵. Igualmente, nuestro grupo ha demostrado tanto en pacientes con cirrosis como en modelos experimentales la reducción de la tasa de traslocación de productos bacterianos por parte de norfloxacin^{26,106}, así como su efecto modulador directo sobre la respuesta inflamatoria asociada a la TB^{68,107}. Sin embargo, se ha descrito un aumento en la frecuencia de infecciones debidas a bacterias resistentes a las quinolonas (tanto gramnegativas como grampositivas) y bacterias multirresistentes en pacientes que han sido tratados con norfloxacin, y este hecho se ha asociado con un fallo en el control de la infección por parte de la terapia antibiótica y un aumento en la mortalidad¹⁰⁸.

Existen estudios que evalúan terapias alternativas al uso de norfloxacin en pacientes con cirrosis con riesgo de sufrir un episodio de PBE. Por ejemplo, en un modelo experimental de ratas con cirrosis inducida por administración oral de CCl₄, la administración de trimetoprim-sulfametoxazol retrasó el desarrollo de ascitis y la incidencia en la traslocación de bacterias gramnegativas¹⁰⁹, suponiendo una buena alternativa a norfloxacin. Las citocinas proinflamatorias están involucradas en el proceso de TB. La administración de anti-TNF disminuye significativamente la TB en un modelo de rata con cirrosis¹¹⁰. Sin embargo, este enfoque para disminuir la respuesta proinflamatoria no se ha continuado para estudiar el riesgo de infecciones. La pentoxifilina es también un fármaco anti-TNF con una eficacia similar a norfloxacin en la prevención de TB y PBE en ratas con cirrosis y ascitis¹¹¹ inducida por CCl₄. Este hecho está en consonancia con un estudio experimental en cirrosis experimental inducida por CCl₄ en ratas, que demuestra que un estrés oxidativo prolongado en el intestino, acompañado de cambios en la composición de la microbiota intestinal, puede facilitar la traslocación a través de la mucosa, resultando en complicaciones como la PBE¹¹². De hecho, la administración de pentoxifilina, pero no de norfloxacin, disminuye el estrés oxidativo en la mucosa cecal.

Existen numerosos estudios enfocados hacia la prevención o la disminución de la tasa de TB mediante la modificación de la microbiota intestinal con probióticos, tanto en modelos experimentales como en pacientes con PBE. Sin embargo, los resultados aún son contradictorios. En un modelo experimental de rata con cirrosis y ascitis¹¹³, *Lactobacillus* strain GG fue incapaz de prevenir tanto la TB como la infección del LA. En otro estudio que utilizaba *Lactobacillus johnsonii* La1 con antioxidantes¹¹⁴ en ratas con cirrosis inducida con CCl₄, disminuyó el porcentaje de TB y el número de enterobacterias intestinales comparado con las ratas control no tratadas, si bien posteriormente el mismo grupo describió que la eliminación del antioxidante hacía desaparecer este efecto¹¹⁵. Además, se realizó un estudio doble ciego en pacientes con cirrosis que se habían recuperado de un episodio previo de PBE o que tenían un alto riesgo de presentarla¹¹⁶, a quienes se les administró norfloxacin (400 mg/día) con cápsulas de probióticos (*Enterococcus faecalis*, *Clostridium butyricum*, *Bacillus mesentericus* JPC, *Bacillus coagulans*) o norfloxacin con placebo, y se determinó la existencia de episodios de PBE en un período de 6 meses. Los resultados fueron similares en ambos grupos, cuestionando la eficacia de la adición de los probióticos.

Por otro lado, el uso de *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT7765 ha mostrado un efecto beneficioso en la reducción de la permeabilidad de la barrera intestinal y de la TB en un modelo experimental de cirrosis¹¹⁷. En un reciente estudio con un modelo experimental de ratas con cirrosis inducida por CCl₄, la administración de VSL#3¹¹⁸ disminuyó la tasa de TB y el estado proinflamatorio, aumentando la expresión de ocludina en íleon, evidenciando que la administración del probiótico mejora la integridad de la barrera intestinal.

Conclusiones

La importancia de la interacción entre el intestino y el hígado en el desarrollo de complicaciones de tipo bacteriano en la cirrosis ha sido claramente demostrada. Los cambios en la composición de la microbiota alteran la homeostasis intestinal, favoreciendo la traslocación de antígenos bacterianos que inducen una respuesta proinflamatoria, dañando los mecanismos de defensa del hospedador y facilitando la producción de mediadores solubles que complican la enfermedad hepática.

El uso de antibióticos sigue siendo una estrategia eficaz para la gestión de estas complicaciones. Sin embargo, están surgiendo otras alternativas en el intento de evitar el impacto adverso de la terapia antibiótica sobre la composición y la función de la microbiota, dada su importancia en mantener la homeostasis intestinal. Estas estrategias incluyen el uso de formulaciones previas, probióticos o simbióticos, y el trasplante fecal experimental destinado a restablecer dicha homeostasis en pacientes con cirrosis descompensada. Sin embargo, en contraste con la abundante evidencia clínica de la eficacia y seguridad del uso de antibióticos en estos pacientes, los datos disponibles sobre la eficacia de estas otras estrategias provienen principalmente de estudios experimentales individuales¹¹⁹.

Una comprensión más profunda de las alteraciones en la microbiota intestinal y de su influencia en la inmunobiología del hospedador permitirá, en los próximos años, mejorar distintas estrategias que permitan la implementación de tratamientos más personalizados para el manejo de la enfermedad hepática crónica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol.* 1977;31:107–33.
2. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489:220–30.
3. Guarner F, Malagelada JR. [Bacterial flora of the digestive tract] Spanish. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26 Supl 1:1–5.
4. 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.
5. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207–14.
6. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005;307:1915–20.
7. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Garidou L, Pomie C, Courtney M, et al. Metagenome and metabolism: The tissue microbiota hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15 Suppl 3:61–70.
8. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008;134:577–94.
9. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16:7493–519.
10. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28 Suppl 4:9–17.
11. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: The role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:104–19.
12. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336:1268–73.
13. Madrid AM, Cumsille F, Defilippi C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig Dis Sci.* 1997;42:738–42.
14. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:353–72.
15. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35:140–8.
16. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;18:353–8.
17. Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2067–71.
18. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis.* 1998;27:669–74, quiz 675–6.
19. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun.* 1979;23:403–11.
20. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:422–33.
21. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology.* 1995;108:1835–41.
22. Such J, Francés R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology.* 2002;36:135–41.
23. Francés R, Muñoz C, Zapater P, Uceda F, Gascón I, Pascual S, et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2004;53:860–4.
24. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60:197–209.
25. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: Treatment and prophylaxis. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl:S85–92.
26. 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.
27. Francés R, González-Navajas JM, Zapater P, Muñoz C, Caño R, Pascual S, et al. Translocation of bacterial DNA from Gram-positive microorganisms is associated with a species-specific inflammatory response in serum and ascitic fluid of patients with cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 2007;150:230–7.

28. Francés R, González-Navajas JM, Zapater P, Muñoz C, Caño R, Pascual S, et al. Bacterial DNA induces the complement system activation in serum and ascitic fluid from patients with advanced cirrhosis. *J Clin Immunol*. 2007;27:438–44.
29. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology*. 2012;55:1154–63.
30. Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol*. 1997;26:1372–8.
31. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:27–31.
32. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:13780–5.
33. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635–8.
34. Wells CL. Colonization and translocation of intestinal bacterial flora. *Transplant Proc*. 1996;28:2653–6.
35. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis*. 1988;157:1032–8.
36. Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:397–425.
37. Bert F, Johnson JR, Ouattara B, Leflon-Guibout V, Johnston B, Marcon E, et al. Genetic diversity and virulence profiles of *Escherichia coli* isolates causing spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in patients with cirrhosis. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2709–14.
38. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21:257–75.
39. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1996;111:1011–7.
40. Wells CL, Maddaus MA, Reynolds CM, Jechorek RP, Simmons RL. Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultatively anaerobic intestinal bacteria. *Infect Immun*. 1987;55:2689–94.
41. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology*. 1990;98:302–9.
42. Chesta J, Silva M, Thompson L, del Canto E, Defilippi C. [Bacterial overgrowth in small intestine in patients with liver cirrhosis] Spanish. *Rev Med Chil*. 1991;119:626–32.
43. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Schwacha H, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2962–7.
44. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2364–70.
45. Bode JC, Bode C, Heidelberg R, Dürr HK, Martini GA. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse. *Hepatogastroenterology*. 1984;31:30–4.
46. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*. 2000;31:858–63.
47. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000;31:43–8.
48. Steffen EK, Berg RD. Relationship between cecal population levels of indigenous bacteria and translocation to the mesenteric lymph nodes. *Infect Immun*. 1983;39:1252–9.
49. Morencos FC, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1252–6.
50. Casafont Morencos F, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1996;41:552–6.
51. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1998;28:1187–90.
52. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Starkel P, Torralba M, Schott E, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2011;53:96–105.
53. Chesta J, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1993;17:828–32.
54. Sadik R, Abrahamsson H, Björnsson E, Gunnarsdóttir A, Stotzer PO. Etiology of portal hypertension may influence gastrointestinal transit. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:1039–44.
55. Stewart JJ, Battarbee HD, Farrar GE, Betzing KW. Intestinal myoelectrical activity and transit time in chronic portal hypertension. *Am J Physiol*. 1992;263:G474–9.
56. Quigley EM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J Hepatol*. 2013;58:1020–7.
57. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*. 2005;54:556–63.
58. Thalheimer U, de Iorio F, Capra F, del Mar Lleo M, Zuliani V, Ghidini V, et al. Altered intestinal function precedes the appearance of bacterial DNA in serum and ascites in patients with cirrhosis: A pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1228–34.
59. Fried M, Siegrist H, Frei R, Froehlich F, Duroux P, Thorens J, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut*. 1994;35:23–6.
60. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1130–4.
61. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:866–74.
62. Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A multicenter prospective study. *J Hepatol*. 2015;62:1056–60.
63. Shindo K, Machida M, Miyakawa K, Fukumura M. A syndrome of cirrhosis, achlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth, and fat malabsorption. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:2084–91.
64. Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, Bajaj JS. Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: Unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*. 2013;4:382–7.
65. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58:949–55.

66. 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.
67. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Lei D, Wang Y, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54:562–72.
68. Gómez-Hurtado I, Santacruz A, Peiró G, Zapater P, Gutiérrez A, Pérez-Mateo M, et al. Gut microbiota dysbiosis is associated with inflammation and bacterial translocation in mice with CCl4-induced fibrosis. *PLoS One.* 2011;6:e23037.
69. Qin N, Yang F, Li A, Pifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature.* 2014;513:59–64.
70. Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1139–48.
71. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol.* 2014;60:940–7.
72. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wenden J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology.* 2007;46:1844–52.
73. Bajaj JS. Review article: The modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:537–47.
74. Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2011;54:1030–40.
75. 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 Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302:G168–75.
76. 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.
77. Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2012;27:205–15.
78. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303:G675–85.
79. Obata T, Goto Y, Kunisawa J, Sato S, Sakamoto M, Setoyama H, et al. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:7419–24.
80. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: A possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:200–7.
81. Mutlu E, Keshavarzian A, Engen P, Forsyth CB, Sikaroodi M, Gillevet P. Intestinal dysbiosis: A possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33:1836–46.
82. 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.
83. De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, Rutgeerts P, Verbeke K. Effect of lactulose and *Saccharomyces boulardii* administration on the colonic urea-nitrogen metabolism and the bifidobacteria concentration in healthy human subjects. *Aliment Pharm Ther.* 2006;23:963–74.
84. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, Garg A, Chopra M, Thumbaru KK, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2014;147:1327–37.e3.
85. Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal-hypertensive rats. *Hepatology.* 1992;15:323–8.
86. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology.* 1988;8:1151–7.
87. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology.* 1994;20:1359–63.
88. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, Abraldes JG, Navasa M, Pérez-Mateo M, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2010;52:2044–52.
89. Meyer J, Traber LD, Nelson S, Lentz CW, Nakazawa H, Herndon DN, et al. Reversal of hyperdynamic response to continuous endotoxin administration by inhibition of NO synthesis. *J Appl Physiol (1985).* 1992;73:324–8.
90. Lopez-Talavera JC, Cadelina G, Olchowski J, Merrill W, Groszmann RJ. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. *Hepatology.* 1996;23:1616–21.
91. Lopez-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor alpha: A major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology.* 1995;108:761–7.
92. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: Pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int.* 2013;33:31–9.
93. Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interactions revisited. *Dig Dis Sci.* 1996;41:557–61.
94. Steib CJ, Hartmann AC, v Hesler C, Benesic A, Hennenberg M, Bilzer M, et al. Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis. *Lab Invest.* 2010;90:1024–32.
95. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;139:186–93.
96. Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, Simonetto DA, Huebert RC, Jiang ZD, et al. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol.* 2012;56:893–9.
97. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000;32:142–53.
98. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis.* 1997;17:203–17.
99. Papp M, Norman GL, Vitalis Z, Tornai I, Altortjay I, Foldi I, et al. Presence of anti-microbial antibodies in liver cirrhosis-A tell-tale sign of compromised immunity? *PLoS One.* 2010;5:e12957.
100. Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, Lauritano EC, Perotti G, Merra G, et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: Is the ring closed? *Am J Gastroenterol.* 2010;105:323–7.
101. Runyon BA, Akriviadis EA, Sattler FR, Cohen J. Ascitic fluid and serum cefotaxime and desacetyl cefotaxime levels in patients treated for bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci.* 1991;36:1782–6.
102. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment

- of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. 1991;100:1737–42.
103. Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology*. 1995;21:674–9.
 104. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kolle L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2000;32:596–602.
 105. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990;12:716–24.
 106. Gómez-Hurtado I, Zapater P, Bellot P, Pascual S, Pérez-Mateo M, Such J, et al. Interleukin-10-mediated heme oxygenase 1-induced underlying mechanism in inflammatory down-regulation by norfloxacin in cirrhosis. *Hepatology*. 2011;53:935–44.
 107. Zapater P, Caño R, Llanos L, Ruiz-Alcaraz AJ, Pascual S, Barquero C, et al. Norfloxacin modulates the inflammatory response and directly affects neutrophils in patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137:1669–79.
 108. Fernández J, Acevedo J, Castro M, García O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 2012;55:1551–61.
 109. Guarner C, Runyon BA, Heck M, Young S, Sheikh MY. Effect of long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on ascites formation, bacterial translocation, spontaneous bacterial peritonitis, and survival in cirrhotic rats. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1957–62.
 110. Francés R, Chiva M, Sánchez E, González-Navajas JM, Llovet T, Zapater P, et al. Bacterial translocation is downregulated by anti-TNF- α monoclonal antibody administration in rats with cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2007;46:797–803.
 111. Corradi F, Brusasco C, Fernández J, Vila J, Ramirez MJ, Seva-Pereira T, et al. Effects of pentoxifylline on intestinal bacterial overgrowth, bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats with ascites. *Dig Liver Dis*. 2012;44:239–44.
 112. Natarajan SK, Ramamoorthy P, Thomas S, Basivireddy J, Kang G, Ramachandran A, et al. Intestinal mucosal alterations in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis: Changes in glycosylation and luminal bacteria. *Hepatology*. 2006;43:837–46.
 113. 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.
 114. 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.
 115. Soriano G, Sánchez E, Guarner C, Schifffrin EJ. *Lactobacillus johnsonii* La1 without antioxidants does not decrease bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57:1395–6.
 116. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: A double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:831–9.
 117. Moratalla A, Gómez-Hurtado I, Santacruz A, Moya A, Peiró G, Zapater P, et al. Protective effect of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT7765 against induced bacterial antigen translocation in experimental cirrhosis. *Liver Int*. 2014;34:850–8.
 118. Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, Vidal S, Sancho FJ, Rossi G, et al. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver Int*. 2015;35:735–45.
 119. Quigley EM, Monsour HP. The gut microbiota and the liver: Implications for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:723–32.