

Prevención de la translocación bacteriana mediante probióticos y prebióticos

G. Soriano y C. Guarner

Sección de Hepatología. Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

CONCEPTO DE TRANSLOCACIÓN BACTERIANA E IMPLICACIONES CLÍNICAS

La translocación bacteriana consiste en el paso de bacterias viables desde la propia luz intestinal, sin rotura de la integridad de la mucosa intestinal, a sitios extraintestinales, como los ganglios linfáticos mesentéricos, la sangre, el líquido ascítico o el páncreas¹⁻⁵. Este fenómeno ha despertado creciente interés en los últimos años, debido a las múltiples implicaciones clínicas que, de forma progresiva, se le han ido atribuyendo^{1,2,5-7}. En la tabla I se representan las principales situaciones que se han relacionado con la aparición de translocación bacteriana.

La consecuencia más previsible de la translocación bacteriana es su contribución al desarrollo de infecciones^{1,5,6}. En un interesante estudio, O'Boyle et al⁸ incluyeron a 448 pacientes sometidos a laparotomía por diferentes motivos y analizaron la incidencia de translocación bacteriana y su relación con el desarrollo posterior de infecciones bacterianas. Estos autores observaron que la incidencia de translocación bacteriana fue del 15,4%, y fueron factores predictivos de translocación la edad superior a 70 años, la cirugía urgente y, especialmente, la obstrucción intestinal distal. El 41% de los pacientes con translocación bacteriana presentaron infecciones bacterianas en el postoperatorio, frente al 19% en los pacientes sin translocación bacteriana, apoyando así el papel de la translocación bacteriana en el desarrollo de infecciones.

Sin embargo, la translocación bacteriana no sólo se ha relacionado con el desarrollo de diferentes tipos de infecciones en diversas situaciones experimentales y clínicas, sino que se ha sugerido que estaría implicada en otros procesos de gran importancia clínica, entre los que destaca el desarrollo del fallo multiorgánico en pacientes críticos, generalmente ingresados en unidades de cuidados intensivos^{1,2,7}. Los pacientes con quemaduras graves y

TABLA I. Situaciones asociadas con la translocación bacteriana

Shock hemorrágico	Endotoxemia
Quemaduras	Pancreatitis grave
Politraumatismo	Insuficiencia hepática fulminante
Malnutrición	Cirrosis
Nutrición parenteral	Hipertensión portal
Pacientes críticos	Obstrucción intestinal
Pacientes inmunodeprimidos	Ictericia obstructiva

aquellos con politraumatismos son dos ejemplos clásicos de esta situación. Algunos autores, sin embargo, cuestionan si la translocación bacteriana es causa o consecuencia de los fenómenos inherentes al fallo multiorgánico^{5,7}.

Otro aspecto de la translocación bacteriana que ha despertado recientemente especial interés consiste en los efectos que puede producir en los pacientes con cirrosis. En efecto, como veremos más adelante, la cirrosis favorece la aparición de translocación bacteriana, hecho observado tanto en animales de experimentación como en humanos^{3-5,9}. En un reciente estudio, Cirera et al⁹ han demostrado translocación bacteriana a ganglios linfáticos mesentéricos en el 30,8% de los pacientes cirróticos en estadio C de Child-Pugh sometidos a laparotomía, frente a menos del 10% en pacientes no cirróticos y en pacientes cirróticos en estadio A o B de Child-Pugh. Este estudio no sólo demuestra claramente que la translocación bacteriana ocurre en los pacientes cirróticos (hecho observado con anterioridad en animales de experimentación), sino que este fenómeno es más frecuente en los pacientes con un mayor deterioro de la función hepática y de la hemodinámica portal y sistémica. La translocación bacteriana representaría un paso fundamental para explicar la patogenia de las infecciones bacterianas en la cirrosis, especialmente la peritonitis bacteriana espontánea^{3-6,10,11}. Pero no sólo es así, sino que estaría implicada en el daño celular hepático, con el consiguiente deterioro de la función hepática, en la desregulación inmunológica y en las alteraciones hemodinámicas que favorecerían la aparición de ascitis, insuficiencia renal y hemorragia digestiva en la cirrosis. Estos interesantes aspectos de la translocación bacteriana en la cirrosis han sido revisados recientemente por Albillos et al⁶.

Correspondencia: Dr. G. Soriano.
Sección de Hepatología. Servicio de Patología Digestiva.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona.

TABLA II. **Mecanismos favorecedores de la translocación bacteriana**

Alteraciones en la flora intestinal (sobrecrecimiento bacteriano intestinal)
Alteraciones en la barrera intestinal
Alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica

TABLA III. **Prevención de la translocación bacteriana**

Corrección de los factores desencadenantes y favorecedores
Evitar la nutrición parenteral siempre que sea posible en beneficio de la vía enteral
Antibióticos
Bloqueadores beta (cirrosis)
Procinéticos
¿Antioxidantes?
¿Probióticos?
¿Prebióticos?

PATOGENIA DE LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

La aparición de translocación bacteriana supone una pérdida de la función de barrera que la pared intestinal ejerce frente a la propia flora de la luz intestinal². Se han implicado tres tipos de mecanismos necesarios para que se produzca la translocación bacteriana^{2,12} (tabla II). En primer lugar, la alteración en el normal equilibrio ecológico bacteriano de la flora intestinal, concretamente el sobrecrecimiento bacteriano por bacilos aerobios gram-negativos. En segundo lugar, la disfunción de los mecanismos de defensa inmunológica del huésped. Finalmente, la alteración en la barrera intestinal, con el consiguiente incremento en la permeabilidad intestinal a las bacterias. En general, se considera que son necesarios todos estos factores para que la translocación bacteriana llegue a producirse.

El sobrecrecimiento bacteriano intestinal desempeña un papel muy importante en la patogenia de la translocación bacteriana^{2,10,11,14} y estaría favorecido por diversos factores como las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica locales^{15,16}, la disminución en la motilidad intestinal¹³, la administración prolongada de antibióticos que determinaría el sobrecrecimiento de bacterias resistentes^{17,18} o la malnutrición².

Entre los mecanismos de defensa inmunológica locales frente al desarrollo de translocación bacteriana son de especial importancia las placas de Peyer, los linfocitos y macrófagos de la pared intestinal y la producción de IgA local y excretada con la bilis¹. En este sentido, se ha observado una disminución de la producción de IgA en la bilis de ratas con quemaduras¹⁶ y en el intestino de pacientes con cirrosis alcohólica¹⁵, que podría contribuir al desarrollo de translocación bacteriana en estas situaciones. A nivel sistémico, se han descrito múltiples alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica^{1,11} en las diferentes situaciones en que se produciría la translocación bacteriana, destacando la disminución en la actividad del sistema reticuloendotelial¹⁹, la disfunción en la actividad fagocítica de los neutrófilos²⁰ y la disminución en la concentración de diversas proteínas del suero con actividad opsonica^{1,21}.

Finalmente, las alteraciones en la pared intestinal como consecuencia de la nutrición parenteral², la desnutrición² o de factores hemodinámicos, como el shock^{22,23} o la hipertensión portal²⁴⁻²⁷, también determinarían un aumento en la permeabilidad intestinal a las bacterias o a sus productos como la endotoxina, favoreciendo así la translocación bacteriana. Además, se ha observado que la endotoxemia es otro factor que favorece, a su vez, la translocación bacteriana²⁷, creando así un círculo vicioso.

Los mecanismos por los cuales la translocación bacteriana contribuiría al fallo multiorgánico en los pacientes críticos, así como al deterioro hepático, inmunológico y hemodinámico en la cirrosis no son bien conocidos. Sin embargo, se especula que la liberación de citocinas y la consiguiente respuesta inflamatoria como consecuencia del paso de bacterias o de sus productos, como la endotoxina, a la circulación sistémica desempeñaría un papel muy importante⁵⁻⁷.

PREVENCIÓN DE LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

Se han sugerido diversos métodos para evitar la translocación bacteriana (tabla III): tratar los factores desencadenantes o favorecedores, evitar siempre que sea posible la nutrición parenteral en beneficio de la vía enteral^{1,2}, y la administración de antibióticos^{10,28}. La administración de antibióticos ha demostrado su utilidad en diferentes situaciones. En el campo de la gastroenterología destacan la prevención de la infección del tejido pancreático necrótico en las pancreatitis graves²⁸ y la profilaxis de infecciones bacterianas en las enfermedades hepáticas, principalmente insuficiencia hepática fulminante^{29,30} y cirrosis^{10,23,31-34}.

Sin embargo, la administración de antibióticos profilácticos presenta diversos inconvenientes, entre los que destacan los efectos secundarios, el coste económico y, especialmente, el desarrollo de resistencias bacterianas^{17,18,28}. Por ello, se ha intentado encontrar alternativas a los antibióticos^{13,24,35-37}. El desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos es un fenómeno de importancia creciente en todo el mundo³⁸. El uso, en ocasiones indiscriminado, de antibióticos de amplio espectro en humanos y animales, y el aumento de los pacientes inmunodeprimidos como consecuencia del sida y de tratamientos inmunodepresores, con el consiguiente incremento en la incidencia de infecciones, son dos factores que contribuyen a su expansión³⁷. Entre las recomendaciones de la OMS para intentar controlar el problema destacan la reducción del uso de antibióticos en animales y plantas y la búsqueda de alternativas a los antibióticos, como la terapia de interferencia microbiana (TIM), es decir, el uso de probióticos³⁶.

PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

Los probióticos son bacterias vivas cuya administración es beneficiosa para la salud³⁹. Poseen diversas características que determinan su potencial efecto beneficioso en la prevención de infecciones, especialmente por patógenos

de origen intestinal, y de la translocación bacteriana^{35,40}. Existe un gran número de probióticos, especialmente lactobacilos y bifidobacterias, y entre sus características (tabla IV) destacan la supervivencia en el tracto gastrointestinal a las secreciones digestivas, la adherencia al epitelio intestinal⁴¹, la seguridad para el uso en humanos y, en especial, la modulación de la flora intestinal inhibiendo a bacterias potencialmente patógenas^{41,42} y diversos efectos inmunomoduladores e inmunoestimulantes, como el estímulo para la proliferación de células inmunitarias⁴³, el aumento en la actividad de las células fagocíticas⁴⁴ o el incremento en la producción de IgA⁴³. Hay que señalar, sin embargo, que no todos los probióticos exhiben todas estas propiedades, y que el efecto de una cepa en una situación concreta puede ser muy diferente del de otra cepa, debido a sus diferentes características³⁵.

En el campo de las infecciones se ha demostrado la eficacia de la administración de diferentes probióticos en la prevención de la recurrencia de la diarrea por *Clostridium difficile*⁴⁵, en la profilaxis de la candidiasis vaginal^{35,46} y de las infecciones urinarias de repetición^{35,47}, y en la prevención y tratamiento de la diarrea infantil por rotavirus⁴⁸⁻⁵¹.

Otra posibilidad es administrar prebióticos, es decir, ingredientes no digeribles de la dieta cuya ingesta estimularía selectivamente el crecimiento y la actividad de determinadas bacterias intestinales que tienen el potencial de mejorar la salud del huésped^{37,52}. Se ha observado que la administración de fibra^{2,53}, como la etilhidroxietil celulosa⁵⁴, disminuye la incidencia de translocación bacteriana en modelos experimentales. El tratamiento con oligosacáridos no digeribles, como la lactulosa⁵⁵, el lactitol⁵⁶, la oligofructosa y la inulina^{57,58}, estimula el crecimiento de las bacterias intestinales «favorables», como las bifidobacterias y los lactobacilos, que podrían inhibir a las bacterias potencialmente patógenas, y así disminuiría la translocación bacteriana. Finalmente, se puede administrar la combinación de probióticos y prebióticos. Estas combinaciones se conocen como simbióticos⁵².

Comentaremos a continuación los dos campos dentro de la gastroenterología en los que la translocación bacteriana tiene mayor trascendencia y la posible utilidad de los probióticos y prebióticos en su prevención: la pancreatitis grave y las enfermedades hepáticas (ictericia obstructiva, insuficiencia hepática fulminante y cirrosis).

PANCREATITIS GRAVE

La pancreatitis grave, generalmente definida de acuerdo con diversas escalas, como las de Ranson, APACHE II o de Glasgow²⁸, suele acompañarse de necrosis del tejido pancreático y presenta todavía una mortalidad del 25%, frente al 1,5% de las pancreatitis leves⁵⁹. Una complicación muy importante de la pancreatitis grave es la infección de la necrosis, que ocurre en el 30-70% de los casos y que comporta un aumento de la mortalidad²⁸. De hecho, se considera que el 80% de los fallecimientos en los pacientes con pancreatitis grave es debido a la infección de la necrosis^{60,61}.

La infección del tejido pancreático necrótico se produce

TABLA IV. Características de los probióticos

Supervivencia en el tracto gastrointestinal
Adherencia al epitelio intestinal
Modulación de la flora intestinal
Inmunomodulación e inmunoestimulación
Seguridad para su uso en humanos

en la mayor parte de los casos como consecuencia de la translocación bacteriana de la flora intestinal^{28,62,63}. Se ha demostrado en ratas con pancreatitis experimental el paso de bacterias desde la luz intestinal a ganglios linfáticos mesentéricos, líquido ascítico, tejido pancreático, sangre y otras localizaciones extraintestinales^{62,63}, y se ha comprobado un aumento en la permeabilidad intestinal a *Escherichia coli* marcada radiativamente⁶⁴. En efecto, en la pancreatitis grave concurren las circunstancias que favorecen la aparición de translocación bacteriana: sobrecrecimiento bacteriano intestinal como consecuencia de la disminución en el peristaltismo intestinal⁶², y alteraciones inmunológicas y de la barrera intestinal como consecuencia de la liberación de citocinas y los trastornos hemodinámicos⁶³⁻⁶⁶.

Una medida de utilidad para prevenir la infección del tejido pancreático es el uso de la nutrición enteral frente a la parenteral²⁸. Así, se ha observado en ratas con pancreatitis experimental que la nutrición enteral disminuye la translocación bacteriana y la endotoxemia⁶⁷. En pacientes se ha demostrado que la nutrición enteral disminuye la incidencia de infecciones en comparación con la nutrición parenteral^{28,68}. Otro método para evitar la infección pancreática es la administración de antibióticos profilácticos de amplio espectro por vía parenteral²⁸. Diversos estudios han evaluado la utilidad de diferentes antibióticos en la profilaxis de la infección de la necrosis pancreática^{28,69}. Éste es todavía un tema controvertido. Sin embargo, un reciente metaanálisis ha demostrado que la profilaxis antibiótica para evitar la infección de la necrosis pancreática mejora la supervivencia en la pancreatitis grave⁶⁹.

El principal problema de la administración profiláctica de antibióticos de amplio espectro es el desarrollo de infecciones por gérmenes resistentes³⁸, entre ellos los hongos^{70,71}. Por ello, se ha planteado la posibilidad de utilizar probióticos en la profilaxis de la infección de la necrosis pancreática^{71,72}. En este sentido, Li et al⁷¹ demostraron que la administración de antibióticos aumenta la translocación bacteriana por *Candida albicans* en ratones con pancreatitis experimental, y que una combinación de probióticos y vitaminas la disminuye. Mangiante et al⁷² han observado que la administración de *Lactobacillus plantarum* 299v a ratas con pancreatitis experimental disminuye la incidencia de translocación bacteriana. Son precisos más estudios, tanto experimentales como clínicos, para poder evaluar adecuadamente el posible papel de los probióticos en la profilaxis de la translocación bacteriana y la infección de la necrosis pancreática y la prevención del fallo multiorgánico en los pacientes con pancreatitis grave.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS

La ictericia obstructiva, la insuficiencia hepática fulminante y la cirrosis representan tres situaciones que se acompañan de una elevada incidencia de infecciones bacterianas causadas por bacterias de origen intestinal. En el caso de la insuficiencia hepática fulminante, la incidencia de infecciones llega hasta el 80%^{29,30} y, en los pacientes cirróticos, la incidencia puede alcanzar el 40%^{73,74}. Se considera que la translocación bacteriana, como en el caso de la pancreatitis, desempeña un papel fundamental en la patogenia de las infecciones en estos pacientes, especialmente en el desarrollo de la peritonitis bacteriana espontánea, infección frecuente y grave, característica de los pacientes cirróticos con ascitis^{5,10,11}. Nuevamente, para explicar la translocación bacteriana concurren, en estas situaciones, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal^{14,21}, los trastornos en los mecanismos de defensa inmunológica^{15,19-21} y las alteraciones en la barrera intestinal^{24,25}.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de infecciones bacterianas en los pacientes con insuficiencia hepática fulminante^{30,75} o con cirrosis³²⁻³⁴. Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, el principal inconveniente de este método es la aparición de resistencias bacterianas^{17,18,38,76}. La administración de probióticos o prebióticos puede ser una alternativa útil a los antibióticos en estos pacientes.

ICTERICIA OBSTRUCTIVA

Se ha demostrado que la ictericia obstructiva favorece la translocación bacteriana y la endotoxemia⁷⁷⁻⁷⁹, y con frecuencia estos pacientes desarrollan infecciones bacterianas, especialmente colangitis⁷⁹ e insuficiencia renal⁷⁹, que se han relacionado con la respuesta inflamatoria a la endotoxemia⁷⁹. De nuevo, la translocación bacteriana sería debida al sobrecrecimiento bacteriano intestinal relacionado con la disminución del peristaltismo y de la concentración de bilis en la luz intestinal^{77,78}, y a alteraciones de los mecanismos de defensa inmunológica, como el sistema reticuloendotelial⁸¹, y de la barrera intestinal²⁶. El mejor sistema para prevenir las infecciones en estos pacientes es, evidentemente, solucionar la causa de la ictericia (extracción de cálculos coledocales, colocación de prótesis en las neoplasias). En ocasiones se administran antibióticos para evitar la colangitis, especialmente cuando se realiza una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica⁷⁹. En un modelo experimental de ictericia obstructiva en ratas se ha demostrado la utilidad de los antioxidantes (vitaminas C y E) en la prevención de la translocación bacteriana, probablemente al estabilizar la barrera intestinal²⁶. En el campo de los prebióticos, la lactulosa disminuye la translocación bacteriana en animales de experimentación⁸⁰ y la endotoxemia en pacientes con ictericia obstructiva⁷⁸. No conocemos ningún estudio que haya evaluado el papel de los probióticos en la ictericia obstructiva.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE

Hasta la actualidad, sólo se han publicado estudios experimentales sobre el efecto de los probióticos y prebióticos en esta situación. Wang et al⁴² observaron, en un estudio con ratas a las que se inducía insuficiencia hepática aguda mediante hepatectomía subtotal del 90%, que la administración oral de harina de avena con *Lactobacillus reuteri* R2LC disminuía la incidencia de translocación bacteriana desde un 90% en las ratas con hepatectomía tratadas con salino hasta el 17% en las ratas con hepatectomía que recibieron el probiótico. Los autores demostraron que las ratas con hepatectomía tratadas con salino presentaban una alteración en la ecología de su flora intestinal. Efectivamente, se observaba en estas ratas un aumento de *Escherichia coli* y una disminución de lactobacilos en comparación con las ratas control. Sin embargo, en las ratas con hepatectomía tratadas con el probiótico se comprobó la corrección de este desequilibrio ecológico, aumentando los lactobacilos y, probablemente como consecuencia de ello, disminuyendo la concentración de *Escherichia coli*. Es decir, en este modelo experimental se observa un trastorno de la ecología intestinal normal de la rata que, probablemente, desempeña un papel importante para explicar su elevada incidencia de translocación bacteriana. Este desequilibrio es corregido por el probiótico, siendo éste al menos uno de los mecanismos por los que *Lactobacillus reuteri* R2LC disminuiría la incidencia de translocación bacteriana.

En otro estudio, Adawi et al⁸² evaluaron varios probióticos administrados por vía rectal en un modelo experimental diferente de insuficiencia hepática aguda: la administración de D-galactosamina. Nuevamente en este estudio, la incidencia de translocación bacteriana en las ratas con insuficiencia hepática que no recibieron probióticos fue muy elevada, del 100%. Las 5 especies de lactobacilos ensayadas presentaron efectos variables, obteniéndose una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de translocación bacteriana únicamente con *Lactobacillus rhamnosus*.

Este estudio, además de apoyar la posible utilidad de determinados probióticos en la prevención de la translocación bacteriana en la insuficiencia hepática fulminante, es un ejemplo de un problema importante común a toda la investigación con probióticos ya comentado anteriormente: la heterogeneidad de los probióticos^{35,37}. En efecto, existen muchos probióticos con características diferentes entre sí y, por tanto, ejercen unos efectos distintos ante una determinada situación experimental o clínica. Es decir, un probiótico concreto puede ser útil en una situación determinada, pero otro, incluso otra cepa de la misma especie, puede no producir los mismos efectos, debido a que sus propiedades son distintas. Por otra parte, un cepa puede ser útil en una situación y no serlo en otra, ya que sus propiedades así lo determinan.

En el campo de los prebióticos, Wang et al⁵⁴ han observado que la administración de etilhidroxietil celulosa disminuye el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la translocación bacteriana en ratas con insuficiencia hepática aguda inducida mediante hepatectomía subtotal.

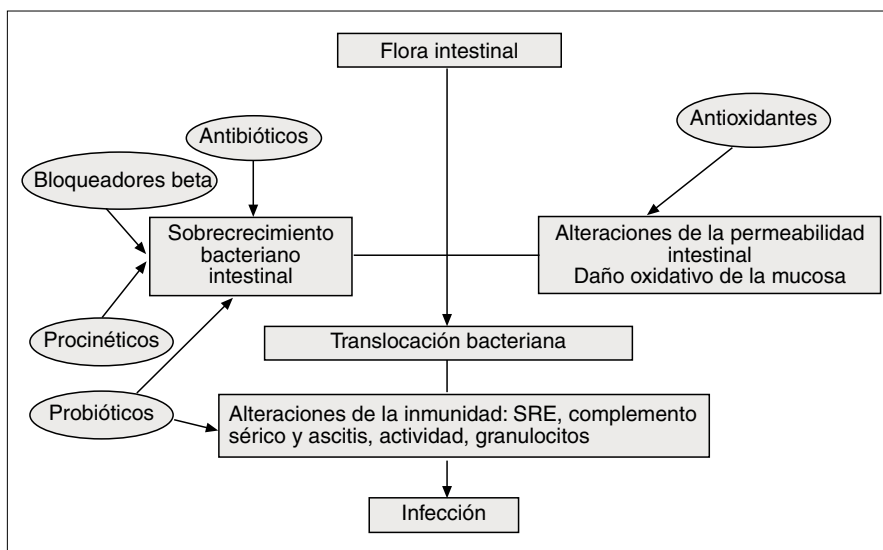


Fig. 1. Esquema patogénico de las infecciones bacterianas en las enfermedades hepáticas y alternativas a los antibióticos en su prevención.

CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL

En la búsqueda de alternativas a los antibióticos en la prevención de la translocación bacteriana y las infecciones en la cirrosis se han ensayado diversas opciones que actuarían a diversos niveles de la secuencia patogénica (fig. 1).

El sobrecrecimiento bacteriano intestinal desempeña un papel muy importante para explicar la translocación bacteriana en la cirrosis^{14,21}. Este trastorno ecológico intestinal sería debido en gran parte al enlentecimiento en el tránsito intestinal²⁴, consecuencia a su vez de la hipertensión portal a través del aumento en la actividad simpática, la síntesis de óxido nítrico y el daño oxidativo^{11,24,83}. Se ha demostrado que los procinéticos¹³ y los bloqueadores beta²⁴, al acelerar el enlentecido tránsito intestinal, reducen el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y, como consecuencia, disminuyen la incidencia de translocación bacteriana en la cirrosis experimental inducida por tetracloruro de carbono (Cl₄C). En pacientes cirróticos se ha observado que un procinético (cisapride) disminuye el sobrecrecimiento bacteriano intestinal al acelerar el tránsito intestinal^{13,84} y que los pacientes que reciben bloqueadores beta y nitratos como profilaxis secundaria de hemorragia por varices presentan una menor incidencia de peritonitis bacteriana espontánea que los pacientes en profilaxis con tratamiento endoscópico⁸⁵.

Otra posibilidad es mejorar la barrera intestinal. Así, se ha observado en un modelo experimental de hipertensión portal no cirrótica (prehepática) que los antioxidantes, al mejorar el estrés oxidativo de la mucosa intestinal, probablemente consecuencia de la isquemia debida a la hipertensión portal, disminuyen la translocación bacteriana²⁶. En la cirrosis experimental inducida por la administración de Cl₄C se han obtenido resultados similares⁸⁶.

La administración de probióticos podría ser, teóricamente, una alternativa muy interesante a los antibióticos en la cirrosis. En efecto, algunos probióticos poseen caracterís-

ticas que los hacen especialmente idóneos, entre las que destacan la modulación de la flora intestinal y la inmunestimulación^{35,42-44,47}. Ya hemos comentado la importancia del sobrecrecimiento bacteriano intestinal en la patogenia de la translocación bacteriana en la cirrosis^{14,21}. Por tanto, cabe suponer que la administración de probióticos puede disminuir el sobrecrecimiento bacteriano, especialmente por gramnegativos, que son las bacterias más frecuentemente causantes de translocación bacteriana e infecciones en la cirrosis. Además, el efecto inmunoestimulante de los probióticos podría mejorar algunas de las alteraciones en los mecanismos de defensa inmunológica presentes en la cirrosis. Por ejemplo, se ha demostrado que *Lactobacillus johnsonii* La1 aumenta la actividad fagocítica de los granulocitos de sangre periférica en voluntarios sanos⁴⁴. Por todo ello, los probióticos podrían ser de utilidad para la prevención de la translocación bacteriana en la cirrosis y la hipertensión portal.

Wiest et al⁸⁷ han evaluado el efecto de una cepa de *Lactobacillus acidophilus* sobre la flora cecal y la translocación bacteriana en ratas con hipertensión portal prehepática, sin observar diferencias en la concentración de enterobacterias en el ciego ni en la incidencia de translocación bacteriana entre las ratas control y las tratadas con el probiótico. Sin embargo, la hipertensión portal prehepática experimental no reproduce adecuadamente muchas de las alteraciones presentes en la cirrosis.

Por ello, se han realizado dos estudios que han investigado el efecto de los probióticos en la cirrosis experimental inducida mediante la administración de Cl₄C. En uno de ellos, Bauer et al⁸⁸ han utilizado *Lactobacillus* GG, un probiótico que ha demostrado su eficacia en diversos campos, especialmente en el tratamiento y la prevención de la diarrea infantil^{48,51}. En este estudio tampoco se encontraron diferencias entre las ratas tratadas y las ratas control en la concentración de enterobacterias cecales ni en la incidencia de translocación bacteriana o de peritonitis bacteriana. Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, cepas diferentes de probióticos pueden tener

efectos diferentes en una misma situación experimental o clínica; es decir, el hecho de que *Lactobacillus* GG no fuera eficaz en este modelo experimental no implica que otro probiótico sí pudiera serlo^{35,47,83}.

En un estudio realizado en nuestro laboratorio por Chiva et al⁸⁶ se ha evaluado la administración de un vehículo con antioxidantes (vitamina C y glutamato) asociado o no a un probiótico, *Lactobacillus johnsonii* La1 en la misma situación experimental, en ratas con cirrosis inducida por Cl₄C. En este estudio pudimos comprobar que los antioxidantes, asociados o no al probiótico, disminuían la concentración de enterobacterias de la flora intestinal y reducían la incidencia de translocación bacteriana con respecto a las ratas cirróticas tratadas con agua. Probablemente este efecto fuera debido a que la disminución del daño oxidativo de la mucosa intestinal habría mejorado el peristaltismo intestinal⁸⁹, disminuyendo así el sobrecrecimiento bacteriano, y habría reducido la permeabilidad intestinal al paso de bacterias²⁷. Sin embargo, sólo las ratas tratadas con antioxidantes asociados a *Lactobacillus johnsonii* La1 presentaron una disminución estadísticamente significativa de la endotoxemia, probablemente como consecuencia de un efecto estimulante del probiótico sobre la actividad destoxicante del sistema reticulo-endotelial, deprimida en la cirrosis y en parte responsable de la endotoxemia que ocurre en esta enfermedad^{90,91}. Este efecto no se habría producido en las ratas tratadas sólo con antioxidantes.

Existen muy pocos datos disponibles en pacientes cirróticos y, en cualquier caso, ningún estudio ha evaluado la posible utilidad de los probióticos en la prevención de infecciones en estos pacientes. Ya hemos comentado anteriormente las consecuencias desfavorables que la translocación bacteriana (aparte de favorecer las infecciones) puede producir en la cirrosis. Efectivamente, el paso fuera de la luz intestinal de las bacterias o sus productos, como la endotoxina, constituye un estímulo fluctuante pero continuado en el tiempo para la producción de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o la interleucina 6 (IL-6), entre otras, de óxido nítrico y de otras sustancias con actividad vasoactiva, como la prostaciclina, que pueden empeorar el daño celular hepático, especialmente el TNF- α , y aumentar las alteraciones hemodinámicas de la cirrosis^{6,90,92-94}.

El aumento en las concentraciones de determinadas citoquinas y el estímulo antigénico mantenido pueden favorecer la disregulación del sistema inmunitario y, así, contribuir al desarrollo de infecciones⁶. En este sentido, se ha demostrado que la descontaminación intestinal selectiva con norfloxacin aumenta los valores del factor C3 del sistema del complemento en el líquido ascítico en pacientes cirróticos con ascitis⁹⁵. Este hecho sugiere que uno de los factores predisponentes a la infección más importantes en los pacientes cirróticos, la disminución en los valores de complemento en sangre y ascitis^{21,96}, sería debido, al menos en parte, a la llegada continuada de bacterias o sus productos (que consumirían dichos factores) a la sangre y al líquido ascítico. La administración de antibióticos disminuiría la translocación bacteriana y aumentaría las

concentraciones de complemento al disminuir su consumo.

Finalmente, el incremento en la presión portal y en la vasodilatación esplácnica favorecerían la aparición de complicaciones, como la hemorragia digestiva por varices o el desarrollo de ascitis e insuficiencia renal^{94,97}. El hecho de que la descontaminación intestinal con antibióticos disminuya la producción de óxido nítrico⁹⁰ y el grado de vasodilatación en los pacientes cirróticos⁹⁸, probablemente al disminuir la translocación bacteriana, apoyaría esta hipótesis. Por todo ello, podemos suponer que la administración de probióticos, si redujera la translocación bacteriana, mejoraría la hemodinámica de los pacientes cirróticos. En este sentido, De Santis et al⁹⁹ han observado una disminución en la presión portal estimada por ecografía Doppler en un paciente cirrótico tratado con una combinación de probióticos (VSL#3).

En el campo de los prebióticos, la lactulosa y el lactitol son utilizados en los pacientes cirróticos para el tratamiento y la prevención de la encefalopatía hepática. Se ha observado que la administración de lactitol disminuye la concentración de enterobacterias y enterococos en la flora fecal de pacientes cirróticos⁵⁶ y, por este mecanismo, podría disminuir la translocación bacteriana y la incidencia de infecciones. Teniendo en cuenta que la endotoxemia favorece la translocación bacteriana²⁷, la capacidad de la lactulosa para disminuir la endotoxemia⁷⁸ también podría contribuir a la prevención de la translocación en estos pacientes.

La administración de probióticos y prebióticos ofrece grandes posibilidades en la prevención de la translocación bacteriana y sus consecuencias en las enfermedades hepáticas. Sin embargo, los datos disponibles son aún muy escasos y es necesaria la realización de más estudios, tanto experimentales como clínicos, para determinar la posible utilidad de los probióticos y prebióticos en estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meyer S, Wesdorp RIC. Clinical significance of translocation. Gut 1994;35(Suppl 1):S28-34.
2. Deitch EA. Bacterial translocation: the influence of dietary variables. Gut 1994;(Suppl 1):S23-7.
3. Llovet JM, Bartolí R, Planas R, Cabré E, Jiménez M, Urban A, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. Gut 1994;35: 1648-52.
4. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 1994;21:792-6.
5. García-Tsao G. Bacterial translocation: cause or consequence of decompensation in cirrhosis? J Hepatol 2001;34:150-5.
6. Albillos A, de la Hera A, Álvarez-Mon M. Consecuencias patológicas de la translocación bacteriana en la cirrosis hepática. Gastroenterol Hepatol 2001;24:450-3.
7. Lemaire LCJM, VanLanschoot JJB, Stoutenbeek CP, VanDeventer SJH, Wells CL, Gouma DJ. Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. Br J Surg 1997;84:1340-50.
8. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC. Microbiology of bacterial translocation in humans. Gut 1998;42:29-35.

9. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurà P, et al. Bacterial translocation of mesenteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
10. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Sem Liver Dis* 1997;17:203-17.
11. Solà R, Soriano G. Why do bacteria reach ascitic fluid? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002;14:351-4.
12. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J Med* 1992;23:217-44.
13. Pardo A, Bartolí 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.
14. 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.
15. Pelletier G, Briantains MJ, Buffet C, Pillot J, Etienne JP. Serum and intestinal secretory IgA in alcoholic cirrhosis of the liver. *Gut* 1982;23:475-80.
16. Cappeller WA, Bloch KJ, Hatz RA, Carter EA, Fagundes J, Sullivan DA, et al. Reduction in biliary IgA after burn injury. *Ann Surg* 1992;215:338-43.
17. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998;26:1066-70.
18. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Miñana J, Gana J, Mirelis B, et al. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;29:1064-9.
19. Bolognesi M, Merkel C, Bianco S, Angeli P, Sacerdoti D, Amodio P, et al. Clinical significance of the evaluation of the hepatic reticuloendothelial removal capacity in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:628-34.
20. Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986;6:252-62.
21. Chang CS, Yang SS, Kao CH, Yeh HZ, Chen GH. Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:92-6.
22. Deitch EA, Morrison J, Berg R, Specian RD. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med* 1990;18:529-36.
23. Llovet JM, Bartolí R, Planas R, Viñado B, Pérez J, Cabré E, et al. Selective intestinal decontamination with norfloxacin reduces bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats exposed to hemorrhagic shock. *Hepatology* 1996;23:781-7.
24. Pérez-Páramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000;31:43-8.
25. Campillo B, Pernet P, Bories PN, Richardet JP, Davanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:755-9.
26. Schimpl G, Pesendorfer P, Steinwender G, Feierl G, Ratshek M, Höllwarth ME. The effect of vitamin C and vitamin E supplementation on bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common-bile-duct-ligated rats. *Eur Surg Res* 1997;29:187-94.
27. Unno N, Wang H, Menconi MJ, Tytgat SH, Larkin V, Smith M, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates endotoxin-induced gut mucosal barrier dysfunction in rats. *Gastroenterology* 1997;113:1246-57.
28. Qamruddin AO, Chadwick PR. Preventing pancreatic infection in acute pancreatitis. *J Hosp Infect* 2000;44:245-53.
29. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.
30. Salmerón JM, Titó LI, Rimola A, Mas A, Navasa M, Llach J, et al. Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1992;14:280-5.
31. Runyon BA, Borzio M, Young S, Squier SU, Guarner C, Runyon MA. Effect of selective bowel decontamination with norfloxacin on spontaneous bacterial peritonitis, translocation, and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:1719-24.
32. Ginès 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.
33. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-72.
34. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-8.
35. Elmer GW, Surawicz ChM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996;275:870-6.
36. WHO Scientific Working Group on monitoring and management of bacterial resistance to antimicrobial agents. Geneva: WHO, 1994.
37. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2000;95(Suppl):S5-7.
38. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-53.
39. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998;80(Suppl 1):S147-71.
40. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991;32:439-42.
41. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. *Lactobacillus acidophilus* LC1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut* 1994;35:483-9.
42. 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.
43. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992;32:141-4.
44. Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM, Donnet-Hughes A. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1995;78:491-7.
45. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-8.
46. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, France K, Borenstein MT. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med* 1992;116:353-7.
47. Reid G, Bruce AW, Taylor M. Influence of three-day antimicrobial therapy and lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections. *Clin Ther* 1992;14:11-6.
48. Saavedra J. Probiotics and infectious diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1999;94(Suppl):S16-8.
49. Saavedra J, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344:1046-9.
50. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:399-404.
51. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999;134:15-20.
52. Gibson GR, Robertfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-12.
53. Spaeth G, Gottwald T, Hirner A. Fibre is an essential ingredient of enteral diets to limit bacterial translocation in rats. *Eur J Surg* 1995;161:513-8.

54. Wang X, Soltesz V, Guo W, Andersson R. Water-soluble ethylhydroxyethyl cellulose: a new agent against bacterial translocation from the gut after major liver resection. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:833-40.
55. Kasrawi FB, Adawi D, Molin G, Bengmark S, Jeppsson B. Effect of oral supplementation of lactobacilli on bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine. *J Hepatol* 1997;26:417-24.
56. Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:433-6.
57. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995;108:975-82.
58. Scheppach W, Luehrs H, Menzel T. Beneficial health effects of low-digestible carbohydrate consumption. *Br J Nutr* 2001;85 (Suppl 1):S23-30.
59. Brisinda G, Maria G, Ferrante A, Civello IM. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 1999;46:1990-7.
60. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997;21:130-5.
61. Lumsden A, Bradley EL. Secondary pancreatic infections. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:459-67.
62. Moody FG, Haley-Russell D, Muncy DM. Intestinal transit and bacterial translocation in obstructive pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1798-804.
63. Medich DS, Lee TK, Melhern MF, Rowe MI, Schraut WH, Lee KK. Pathogenesis of pancreatic sepsis. *Am J Surg* 1993;165:46-52.
64. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tchervenkov II, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. *Pancreas* 1993;8:551-8.
65. Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA. Gut permeability in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1314-8.
66. Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA. Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996;110:639-42.
67. Kotani J, Usami M, Nomura H, Iso A, Kasahara H, Kuroda Y, et al. Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Arch Surg* 1999;134:287-92.
68. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomised prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665-9.
69. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointestinal Surg* 1998;2:496-503.
70. Robbins EG II, Stollman NH, Bierman P, Grauer L, Barkin JS. Pancreatic fungal infections: a case report and review of literature. *Pancreas* 1996;12:308-12.
71. Li ZL, Marotta F, Naito Y, Ideo GM, Zhang D, Ideo G. *Candida albicans* translocation during acute pancreatitis: experimental evidence of the beneficial effect from a novel probiotic [abstract]. *Int J Pancreatol* 1999;26:106.
72. Mangiante G, Colucci G, Canepari P, Bassi C, Nicoli N, Casaril A, et al. *Lactobacillus plantarum* reduces infection of pancreatic necrosis in experimental acute pancreatitis. *Dis Surg* 2001;18:47-50.
73. Andreu M, Barrufet P, Force L, Solà R, Verdaguer A, Panadés A, et al. Fiebre en el enfermo con cirrosis hepática: estudio prospectivo durante 6 meses. *Med Clin (Barc)* 1985;84:433-6.
74. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-8.
75. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196-201.
76. Fernández J, Navasa M, Gómez 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.
77. Nieuwenhuijs VB, van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LM. Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion* 2000;62:255-61.
78. Pain JA, Bailey ME. Experimental and clinical study of lactulose in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1986;73:775-8.
79. Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 1999;57:81-91.
80. Ozaslan C, Turkcapar AG, Kesenci M, Karayalcin K, Yerdel MA, Bengisun S, et al. Effect of lactulose on bacterial translocation. *Eur J Surg* 1997;163:463-7.
81. Sheen-Chen SM, Chau P, Harris HW. Obstructive jaundice alters Kupffer cell function independent of bacterial translocation. *J Surg Res* 1998;80:205-9.
82. Adawi D, Kasrawi 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.
83. Ramachandran A, Prabhu R, Thomas S, Reddy JB, Pulimood A, Balasubramanian KA. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: role of oxygen free radicals. *Hepatology* 2002;35:622-9.
84. Madrid AM, Hurtado C, Venegas M, Cumsille F, Defilippi C. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1251-5.
85. González B, Guarner C, Miñana J, Sola-Vera J, Gallego A, Gómez C, et al. Pharmacologic treatment of portal hypertension contributes to prevent community-acquired spontaneous bacterial peritonitis [abstract]. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 2):42.
86. 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.
87. Wiest R, Chen F, Cadelina G, García-Tsao G. Effect of *Lactobacillus acidophilus*-fermented diet on intestinal flora and on bacterial translocation in experimental pre-hepatic portal hypertension [abstract]. *Hepatology* 1999;30:581A.
88. 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.
89. Van der Vliet A, Tuinstra TJ, Bast A. Modulation of oxidative stress in the gastrointestinal tract and effect on rat intestinal motility. *Biochem Pharmacol* 1989;38:2807-18.
90. Guarner C, Soriano G, Tomás A, Bulbena O, Novella MT, Balanzó J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-43.
91. Kuratsune H, Koda T, Kurahori T. The relationship between endotoxin and the phagocytic activity of the reticuloendothelial system. *Hepatogastroenterol* 1983;30:79-82.
92. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7.
93. Guarner C, Soriano G, Such J, Teixidó M, Ramis I, Bulbena O, et al. Systemic prostacyclin in cirrhotic patients. Relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination. *Gastroenterology* 1992;102:303-9.
94. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227-32.
95. Such J, Guarner C, Soriano G, Teixidó M, Barrios J, Tena F, et al. Selective intestinal decontamination increases serum and ascitic fluid C3 levels in cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:1175-8.
96. Such J, Guarner C, Enríquez JL, Serés I, Vilardell F. Low C3 in ascitic fluid predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1988;6:80-4.
97. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999;353:139-42.
98. Albillos A, de la Hera A, Montserrat J, Valero A, Ruiz del Arbol L, Calleja JL, et al. La decontaminación intestinal selectiva revierte la activación del sistema inmune y mejora la vasodilatación periférica en pacientes cirróticos con translocación bacteriana. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:82.
99. De Santis A, Famularo G, De Simone C. Probiotics for the hemodynamic alterations of patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:323-4.

