

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Probióticos, prebióticos y simbióticos en las enfermedades hepáticas

G. Soriano*

Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Introducción

En los últimos años se ha observado un interés creciente hacia el papel que la administración de determinados microorganismos puede desempeñar en diferentes áreas de la medicina. Los probióticos se definen como microorganismos vivos (generalmente bacterias) cuya administración es beneficiosa para la salud, mientras que los prebióticos son ingredientes no digeribles de la dieta (en general, fibras) cuya ingesta estimularía de manera selectiva el crecimiento y la actividad de determinadas bacterias intestinales que tienen el potencial de mejorar la salud del huésped. Finalmente, los simbióticos son combinaciones de probióticos y prebióticos¹⁻³.

Se han descrito múltiples propiedades de los probióticos y los prebióticos, que serían las causantes de sus potenciales efectos beneficiosos¹⁻³. Las propiedades ideales de un probiótico se resumen en la tabla I y las situaciones en patología digestiva en que los probióticos han demostrado más claramente su eficacia, en la tabla II. Recientemente, los investigadores tienden a utilizar combinaciones de múltiples probióticos y/o prebióticos, con la finalidad de aumentar de una forma aditiva los posibles efectos de estos tratamientos¹⁻³.

La mayor parte de los probióticos son lactobacilos o bifidobacterias, pero también se consideran probióticos algunas cepas no patógenas de *Escherichia coli* y hongos como *Saccharomyces boulardii*¹⁻³.

Aspectos fisiopatológicos de las enfermedades hepáticas

En diversas enfermedades hepáticas, sobre todo en la cirrosis, se produce una secuencia de fenómenos en los que están especialmente implicadas las alteraciones en la flora intestinal (en forma de sobrecrecimiento bacteriano) y los trastornos inmunológicos (ya sea por defecto o por exceso) (fig. 1)⁴⁻⁷. Además, estas alteraciones se encuentran estrechamente relacionadas entre sí. Así, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal explicaría en parte la translocación bacteriana, es decir, el escape de bacterias intestinales o sus productos a localizaciones extraintestinales, lo cual contribuiría a las alteraciones inmunológicas y hemodinámicas que presentan estos pacientes. Por otra parte, las alteraciones inmunológicas y hemodinámicas favorecerían, a su vez, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal⁴⁻⁷.

Las alteraciones en la flora intestinal se han relacionado directamente con la translocación bacteriana y la encefalopatía hepática⁴⁻⁹. La translocación bacteriana desempeñaría un papel muy importante en la patogenia de las infecciones bacterianas en la cirrosis, la insuficiencia hepática fulminante y el trasplante hepático^{4-6,8,10}. Pero, además, la translocación bacteriana «subclínica», es decir, la presencia en sangre u otras localizaciones extraintestinales de fragmentos de ADN y otras moléculas de bacterias intestinales, determinaría una excesiva respuesta inmunológica^{4,5,7,8}. Ésta contribuiría al daño celular y a las alteraciones hemodinámicas y renales, que a su vez favo-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsoriano@santpau.es (G. Soriano).

TABLA I Principales características de los probióticos

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

TABLA II Principales situaciones en patología digestiva en que los probióticos han demostrado su eficacia

1. Prevención de la diarrea por antibióticos
2. Prevención y tratamiento de la diarrea infantil
3. Tratamiento de la absorción deficiente de lactosa
4. Prevención de la «pouchitis»
5. Tratamiento de mantenimiento en la colitis ulcerosa

recerían la aparición de complicaciones de la cirrosis como el deterioro de la función hepática, la ascitis, la insuficiencia renal, la hemorragia digestiva o la encefalopatía hepática⁴⁻⁹ (fig. 1). Entre los mediadores de estos procesos destaca la síntesis incrementada de óxido nítrico y citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁴⁻⁷.

Respecto a las infecciones bacterianas, múltiples estudios han demostrado que diferentes pautas de antibióticos son eficaces en su prevención en los pacientes con hepatopatías, especialmente en la cirrosis⁶. Sin embargo, la profilaxis antibiótica presenta el inconveniente de favorecer el desarrollo de resistencias bacterianas y, por tanto, se ha sugerido la necesidad de encontrar métodos alternativos^{3,6,8,10}.

En otras situaciones distintas a las mencionadas, como la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, la flora intestinal también parece desempeñar un papel en las alteraciones de los mecanismos de respuesta inflamatoria^{1,2,8,11}.

Por tanto, los probióticos y los prebióticos pueden ser útiles en hepatología para modular tanto las alteraciones de la flora intestinal como los trastornos inmunológicos, y además, podrían suponer una alternativa a los antibióticos en la prevención de infecciones bacterianas^{1-3,6,8}.

Insuficiencia hepática aguda

Wang et al¹² administraron harina de avena fermentada con *Lactobacillus reuteri* R2LC (es decir, un simbiótico) o no fermentada (sólo prebiótico) a ratas con hepatectomía subtotal y observaron una disminución de la translocación bacteriana en las ratas tratadas con harina de avena fermentada con el lactobacilo (17%), con respecto a las ratas tratadas con suero salino (90%) o a las tratadas con harina de avena sin el lactobacilo (50%). Esta disminución de la translocación bacteriana en las ratas tratadas con el simbiótico fue debida, al menos en parte, a la disminución del

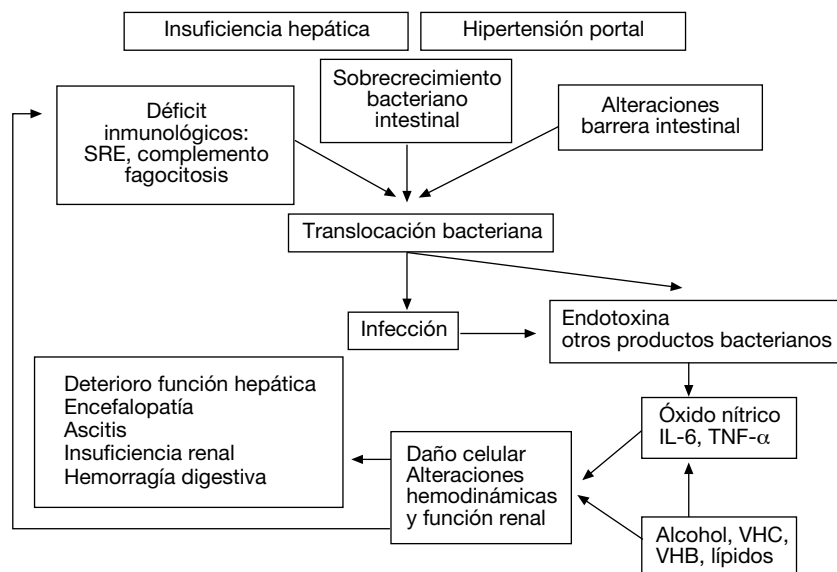


Figura 1 Aspectos fisiopatológicos de las enfermedades hepáticas.

IL-6: interleucina 6; SRE: sistema reticuloendotelial; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

sobrecrecimiento bacteriano intestinal de *Escherichia coli*.

En otro estudio de los mismos autores con el mismo modelo experimental se observó una disminución en la incidencia de translocación bacteriana en las ratas con hepatectomía subtotal tratadas con el prebiótico etilhidroxietil celulosa¹³.

Adawi et al compararon varios probióticos administrados por vía rectal en un modelo experimental diferente de insuficiencia hepática aguda: la administración de D-galactosamina¹⁴. Las 5 especies de lactobacilos ensayadas tuvieron efectos distintos sobre la translocación bacteriana, observándose solamente en las ratas tratadas con *Lactobacillus rhamnosus* una disminución estadísticamente significativa respecto a las ratas que no recibieron lactobacilos. Este estudio es un ejemplo de 2 aspectos característicos de la investigación con probióticos y prebióticos. En primer lugar, la heterogeneidad de los probióticos, es decir, hay muchos probióticos con características diferentes entre sí y, por tanto, ejercen efectos diferentes ante una misma situación clínica o experimental¹⁻³. El segundo aspecto es que, con frecuencia, la monoterapia (un solo probiótico) no es efectiva y en los últimos años, como ya se ha comentado anteriormente, se tiende a administrar mezclas de diversos probióticos y/o prebióticos para aprovechar el efecto aditivo o sinérgico de dichas asociaciones^{1,2,15-17}.

No conocemos estudios clínicos sobre el uso de probióticos y prebióticos en la insuficiencia hepática aguda.

Cirrosis e hipertensión portal

La hipótesis de que los probióticos pueden ser útiles en la cirrosis al disminuir el sobrecrecimiento bacteriano intestinal y mejorar las alteraciones inmunológicas es muy interesante.

Wiest et al¹⁸ evaluaron el efecto de *Lactobacillus acidophilus* en ratas con hipertensión portal prehepática y no encontraron diferencias en el sobrecrecimiento bacteriano intestinal ni en la incidencia de translocación bacteriana con respecto a las ratas tratadas con placebo.

Bauer et al¹⁹ estudiaron el efecto de *Lactobacillus GG* en ratas con cirrosis inducida mediante la administración de Cl_4C y tampoco encontraron diferencias en la concentración de enterobacterias cecales ni en la incidencia de translocación bacteriana o de peritonitis bacteriana con respecto a las ratas tratadas con placebo.

En otro estudio realizado en ratas con cirrosis inducida por Cl_4C , Chiva et al²⁰ observaron que la administración de *Lactobacillus johnsonii* La1 asociado con

antioxidantes (vitamina C y glutamato), pero también los antioxidantes solos, disminuían la concentración de enterobacterias intestinales y la translocación bacteriana con respecto a las ratas cirróticas tratadas con agua. En todas las ratas tratadas con antioxidantes (con o sin lactobacilos) se observó una disminución del daño oxidativo intestinal, y probablemente fue el tratamiento antioxidante el causante de la mayor parte de los efectos beneficiosos observados en este estudio, ya que en un estudio posterior (datos no publicados) no se ha demostrado ningún efecto de *Lactobacillus johnsonii* La1 sobre la flora intestinal ni la translocación bacteriana. Sin embargo, en el primer estudio se observó una disminución estadísticamente significativa de la endotoxemia sólo en las ratas tratadas con *Lactobacillus johnsonii* La1 y antioxidantes, y no en las ratas tratadas sólo con antioxidantes, hecho que indica un efecto inmunoestimulante de *Lactobacillus johnsonii* La1 sobre el funcionalismo deprimido del sistema reticuloendotelial en la cirrosis²⁰.

Bartolí et al²¹ han estudiado el efecto de una fibra fermentable (pectina) y otra no fermentable (lignina) sobre la translocación bacteriana en ratas con cirrosis²¹ inducida mediante la administración de Cl_4C . No hubo diferencias en la incidencia de translocación bacteriana entre el grupo placebo y las ratas tratadas con pectina o lignina, si bien la cantidad de bacterias translocadas fue inferior en el grupo tratado con pectina.

Se puede concluir que los datos sobre el posible efecto beneficioso de probióticos y prebióticos en la cirrosis en el ámbito experimental son más bien desalentadores, lo cual contrasta con los resultados de los estudios clínicos que comentaremos a continuación.

Recientemente, Stadlbauer et al²² han observado que la administración de *Lactobacillus casei* Shirota durante 4 semanas a pacientes con cirrosis alcohólica mejora la actividad fagocítica de los neutrófilos, disminuye las concentraciones del receptor soluble de TNF 1 y 2 tras estimulación con endotoxina ex vivo y disminuye la sobreexpresión de TLR4. Estos datos indicarían que el efecto beneficioso del probiótico sobre el funcionalismo de los neutrófilos sería consecuencia, al menos en parte, de la disminución en la translocación bacteriana y, por tanto, del estímulo antigénico sobre el sistema inmunitario de estos pacientes.

Liu et al¹⁵ estudiaron el efecto de un preparado simbiótico en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima. Estos autores aleatorizaron a 55 pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima y los trataron durante un mes con una mezcla de 4 probióticos: *Pediococcus pentoseceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus para-*

casei paracasei 19 y *Lactobacillus plantarum* 2592, y 4 fibras: inulina, pectina, almidón y betaglucano, sólo prebióticos (las 4 fibras) o placebo. En los pacientes tratados con el simbiótico se observó una disminución de la concentración de *Escherichia coli* y un aumento de lactobacilos en heces, una disminución de la amoniemia y de la endotoxemia, una mejoría de la insuficiencia hepática medida por la clasificación de Child-Turcotte-Pugh en el 50% de los pacientes, y una resolución de la encefalopatía hepática mínima en el 50% de los pacientes. En los pacientes tratados sólo con prebióticos se observaron efectos beneficiosos menos marcados que en los pacientes tratados con simbióticos, y en el grupo placebo no hubo cambios significativos. Probablemente, los resultados de este estudio sean en gran parte consecuencia de los cambios en la flora intestinal y los posibles efectos sobre la respuesta inflamatoria (no evaluados en este estudio), cuya modulación habría llevado a la mejoría en la función hepática, y como consecuencia de ello y de los cambios en la flora intestinal, habrían conducido finalmente a la resolución de la encefalopatía hepática mínima. Para explorar los mecanismos implicados en los resultados presentados en este interesante artículo se precisan nuevas investigaciones.

En otro estudio aleatorizado con placebo se ha demostrado el efecto beneficioso de un preparado simbiótico (*Bifidobacterium longum* asociado con fructooligosacárido) durante 3 meses en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima²³. Los disacáridos no absorbibles (lactulosa y lactitol) utilizados en los pacientes cirróticos para el tratamiento y la prevención de la encefalopatía hepática pueden ser considerados como prebióticos³. Sharma et al²⁴ han observado una eficacia similar en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima con lactulosa, una combinación de probióticos o con lactulosa asociada a los probióticos. Nuevamente, los mecanismos causantes de estos resultados deben ser estudiados con mayor profundidad.

Loguercio et al¹⁷ evaluaron los efectos de VSL#3, una combinación de 8 cepas de probióticos que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en la «pouchitis»^{1,2}, en pacientes con diferentes hepatopatías. El tratamiento con VSL#3 durante 3 meses mejoró la función hepática y disminuyó las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , el daño oxidativo y la producción de óxido nítrico en pacientes con cirrosis enólica. Sin embargo, en pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) sólo se observó mejoría en las transaminasas y en la producción de óxido nítrico. El principal problema de este estudio es que no dispone de grupos control, lo cual cuestiona la fiabilidad de los resultados.

Trasplante hepático

Dos estudios aleatorizados han demostrado la eficacia de los probióticos y los prebióticos en la prevención de infecciones en pacientes que han recibido un trasplante hepático^{10,16}. En el primero de ellos¹⁰ se incluyó a 95 pacientes distribuidos en 3 grupos: uno recibió antibióticos orales no absorbibles (tobramicina, amfotericina y colistina); otro, fibra de avena con *Lactobacillus plantarum* 299 inactivado, y otro, fibra de avena con *Lactobacillus plantarum* 299 vivo. La incidencia de infecciones bacterianas fue del 48% en el grupo tratado con antibióticos, del 34% en el grupo tratado con fibra y *Lactobacillus plantarum* 299 inactivado, y del 13% en el grupo que recibió fibra y *Lactobacillus plantarum* 299 vivo ($p = 0,01$ respecto al grupo tratado con antibióticos).

En el segundo estudio de los mismos autores¹⁶, doble ciego, se incluyó a 66 pacientes a los que se realizaba trasplante hepático. Un grupo recibió una mezcla de 4 probióticos: *Pediococcus pentoseceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1, *Lactobacillus paracasei paracasei* 19 y *Lactobacillus plantarum* 2592, y 4 fibras: inulina, pectina, almidón y betaglucano, y el otro grupo sólo las fibras. El tratamiento tuvo una duración de 14 días. La incidencia de infecciones bacterianas fue del 48% en el grupo tratado únicamente con fibras (prebióticos) y de sólo el 3% en el grupo tratado con probióticos y fibras (tratamiento simbiótico), diferencia que fue estadísticamente significativa. No hubo mortalidad y la estancia hospitalaria fue similar en los 2 grupos. Hay que señalar, sin embargo, que la incidencia de complicaciones no infecciosas (especialmente biliares o vasculares) fue superior en el grupo tratado con simbióticos que en el grupo tratado sólo con fibra (prebióticos) (el 36 frente al 12%; $p = 0,04$), sin que dispongamos de una explicación para estos resultados (véase el apartado Seguridad).

Esteatohepatitis no alcohólica

No sólo las alteraciones en los mecanismos de respuesta inmunológica desempeñarían un papel muy importante en el daño hepático en la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, sino que también la flora intestinal estaría implicada en la fisiopatología de estas enfermedades^{11,17}. Por ello, los probióticos y los prebióticos podrían ser de utilidad en estas entidades, especialmente en la esteatohepatitis no alcohólica, cada vez más frecuente en nuestro medio^{8,11,17}.

En el campo experimental, Li et al¹¹ observaron en ratones obesos que el tratamiento con la combinación de probióticos VSL#3 disminuye el daño histológico hepático, el contenido hepático en ácidos grasos, las

concentraciones de ALT, la resistencia a la insulina y la expresión de las vías inmunológicas reguladas por TNF- α que contribuyen finalmente a la resistencia a la insulina.

En un estudio no controlado en el que se incluían varios subgrupos de pacientes con diversas hepatopatías¹⁷, la administración de VSL#3 durante 3 meses a 21 pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica produjo una disminución estadísticamente significativa de AST, ALT, daño oxidativo (estimado mediante las concentraciones plasmáticas de malondialdehído y 4-hidroxinonenol) y óxido nítrico (estimado mediante los valores plasmáticos de S-nitroso-tioles). Por desgracia, la falta de un grupo control limita la validez de estos interesantes datos.

Seguridad

En los tratamientos con probióticos se administran grandes cantidades de bacterias vivas, que en teoría podrían producir infecciones en pacientes inmunodeprimidos, si bien este hecho se considera anecdótico. Por tanto, los probióticos y los prebióticos se consideran, en general, seguros para los pacientes^{1,2}. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico aleatorizado con placebo, doble ciego, en el que se incluyó a 298 pacientes con pancreatitis grave para evaluar la eficacia y la seguridad de Ecologic 641 (un combinado de 6 probióticos) en la prevención de infecciones²⁵. La incidencia de infecciones en general y de necrosis pancreática infectada fue similar en el grupo tratado con probióticos y en el grupo placebo. Sin embargo, la mortalidad fue superior en los pacientes tratados con probióticos (el 16 frente al 6%; $p = 0,01$), en gran parte debido a una mayor incidencia de isquemia intestinal²⁵. No se conoce la explicación para estos resultados. Si bien parece haber un claro sesgo en la aleatorización (los pacientes tratados con probióticos presentarían una mayor incidencia de fallo orgánico y mutiorgánico ya en el momento de la aleatorización, alcanzando significación estadística), no se pueden descartar otras posibilidades, como un aumento en el consumo de oxígeno intestinal por la gran cantidad de bacterias suministradas a pacientes hemodinámicamente inestables o un efecto tóxico de la mezcla administrada²⁶. Este estudio ha generado importantes dudas sobre la seguridad de los probióticos. Aunque sus resultados no deberían limitar la investigación sobre los potenciales efectos beneficiosos de los probióticos, cuya eficacia y seguridad han sido demostradas en múltiples situaciones^{1,2}, por un lado deben aclararse los posibles mecanismos implicados en la mayor mortalidad observada en este estudio, y por otro, representan un toque de atención sobre la seguridad de los probióticos, en especial en

pacientes críticos, que debe tenerse en cuenta en futuras investigaciones.

Conclusiones

Los probióticos y los prebióticos, debido a su capacidad para modular la flora intestinal y la respuesta inmune, pueden desempeñar un papel en el tratamiento de diferentes hepatopatías, así como en el tratamiento y la prevención de sus complicaciones. Sin embargo, los datos disponibles y los estudios bien diseñados son escasos, por lo que son necesarios más estudios, tanto en el ámbito experimental como en el clínico, para conocer mejor los posibles efectos beneficiosos y los efectos secundarios de estos tratamientos, así como los mecanismos fisiopatológicos implicados en dichos efectos.

Bibliografía

1. Jonkers D, Stockbrügger R. Review article: probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26 Suppl 2:133-48.
2. Fedorak RN, Madsen K. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20:146-55.
3. Soriano G, Guarner F. Prevención de la translocación bacteriana mediante probióticos y prebióticos. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26 Supl 1:23-30.
4. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:27-31.
5. 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.
6. Tandon P, García-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:26-42.
7. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, 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.
8. Sheth AA, García-Tsao G. Probiotics and liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42 Suppl 2:S80-4.
9. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2008;28:70-80.
10. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2002;74:123-8.
11. Li Z, Yang SY, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2003;37:343-50.
12. 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.

13. Wang X, Soltesz V, Guo W, Andersson R. Water-soluble ethyl-hydroxyethyl cellulose: a new agent against bacterial translocation from the gut after major liver resection. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:833-40.
14. Adawi D, Kasravi FB, Molin G, et al. 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.
15. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2004;39:1441-9.
16. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation. A randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.* 2005;5:125-30.
17. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:540-3.
18. Wiest R, Chen F, Cadelina G, et al. Effect of *Lactobacillus*-fermented diets on bacterial translocation and intestinal flora in experimental prehepatic portal hypertension. *Dig Dis Sci.* 2003;48:1136-41.
19. Bauer TM, Fernández J, Navasa M, et al. Failure of *Lactobacillus* spp. to prevent bacterial translocation in a rat model of experimental cirrhosis. *J Hepatol.* 2002;36:501-6.
20. Chiva M, Soriano G, Rochat I, 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.
21. Bartoli R, Mañé J, Cabré E, et al. Effect of the administration of fermentable and non-fermentable dietary fibre on intestinal bacterial translocation in ascitic cirrhotic rats. *Clin Nutr.* 2007;26:383-7.
22. Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, et al. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2008;48:945-51.
23. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci.* 2007;52:3259-65.
24. Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:506-11.
25. Besselink MGH, Van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;371:651-9.
26. Sand J, Nordback I. Probiotics in severe acute pancreatitis. *Lancet.* 2008;371:634-5.