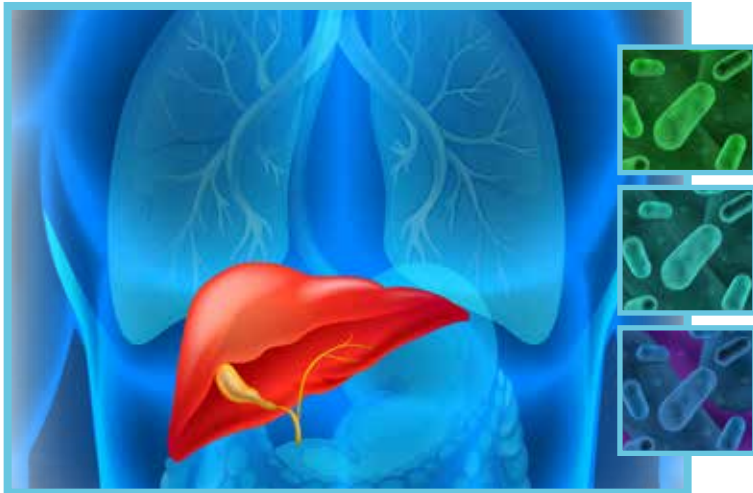




## Resumen de la evidencia de la combinación probiótica:

*L. paracasei* DSM 24733, *L. acidophilus* DSM 24735, *L. delbrueckii* ssp.  
*bulgaricus* DSM 24734, *L. plantarum* DSM 24730, *B. breve* DSM 24732,  
*B. longum* DSM 24736, *B. infantis* DSM 24737, *S. thermophilus* DSM 24731.

## en enfermedades hepáticas



La **combinación ganadora** para el eje intestino-hígado

**GRIFOLS**

Carta del inventor



# Vivomixx®

## Índice

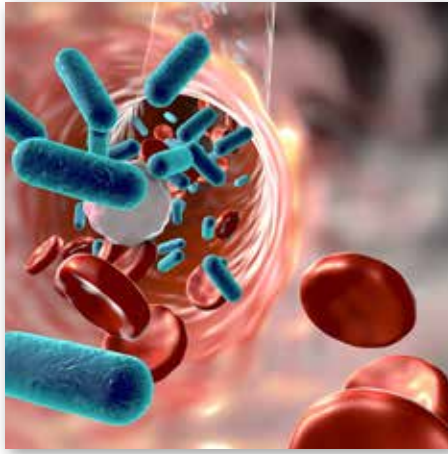
1. PROBIÓTICOS .....	5
2. FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS	6
3. VIVOMIXX® .....	7
4. ESTUDIOS EXPERIMENTALES .....	8
5. ESTUDIOS CLÍNICOS .....	10
5.1. Encefalopatía hepática .....	10
5.2. Hipertensión portal .....	12
5.3. Obesidad e hígado graso no alcohólico (EHGNA) ...	13
6. CONCLUSIONES .....	14
7. REFERENCIAS .....	16





# 1. PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en una cantidad adecuada, producen un efecto beneficioso para el huésped. Las principales propiedades de los probióticos que explican sus potenciales efectos beneficiosos son los cambios cualitativos en la microbiota intestinal, la mejora de la permeabilidad selectiva de la barrera intestinal y la modulación de la respuesta inflamatoria. Debido a que los probióticos son compuestos “ecológicos” y no farmacológicos y suponen una alternativa relativamente barata a los fármacos “clásicos”, ha habido un creciente interés en los últimos años en cuanto a la posible utilidad de estas opciones terapéuticas en muchos campos de la medicina.



Durante décadas, sin embargo, la aplicación de los probióticos en la práctica clínica diaria ha sido limitada. Las razones para este uso limitado son: la gran variedad de probióticos con diferentes propiedades y diferente calidad, la escasez de ensayos clínicos de elevada calidad, la falta de confianza en estos tratamientos por parte de los clínicos, y la regulación que los diferencia de los medicamentos.

Sin embargo, este escenario ha ido cambiando en los últimos años gracias al reconocimiento de las propiedades específicas de varios probióticos, el desarrollo de ensayos clínicos bien diseñados siguiendo las mismas estrictas directrices utilizadas para la investigación de medicamentos, y la publicación de los resultados de estos ensayos en revistas de prestigio. Por otra parte, el alarmante aumento de las resistencias bacterianas como resultado del uso generalizado de antibióticos ha creado una necesidad urgente de alternativas eficaces cuando se requiere la modulación de la microbiota intestinal.

## 2. FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Al considerar el papel de los probióticos en hepatología es interesante tener en cuenta algunos aspectos de la fisiopatología de las enfermedades del hígado. En primer lugar, existe una estrecha relación entre el intestino, que alberga nuestra microbiota intestinal y el hígado, el llamado “eje intestino-hígado”. Efectivamente, la circulación portal transporta no sólo nutrientes, sino que también transporta bacterias entéricas y sus productos (PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos) precisamente hasta el hígado.

En condiciones normales, estas bacterias y PAMPs se procesan adecuadamente por el hígado. Sin embargo, en las enfermedades del hígado, no sólo hay un fallo en esta detoxificación, sino que las alteraciones en la flora intestinal y el aumento de la permeabilidad intestinal también dan lugar a una llegada anormal de bacterias y PAMPs al hígado, los nódulos linfáticos mesentéricos y otras zonas extraintestinales. Este fenómeno se conoce como la translocación bacteriana patológica y contribuye a la predisposición a las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis. Sin embargo, la translocación bacteriana también determina una activación excesiva de las células inmunes hepáticas, principalmente las células de Kupffer y las células estrelladas hepáticas, lo que aumenta el daño hepático, no sólo en la cirrosis sino también en otras enfermedades hepáticas, como la enfermedad hepática alcohólica y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). La inflamación continuada del hígado también está involucrada en el desarrollo del carcinoma hepatocelular derivado de las enfermedades crónicas del hígado.



Por último, la translocación bacteriana patológica también puede producir una respuesta inflamatoria sistémica que contribuye a las alteraciones inmunológicas y hemodinámicas que participan en el desarrollo de las complicaciones de la cirrosis: la encefalopatía hepática, infecciones, ascitis, síndrome hepatorenal, hemorragia varicosa o el fallo hepático agudo sobre crónico. En el caso de la encefalopatía hepática, la excesiva producción y absorción intestinal de amoníaco juega un papel sinérgico junto con la inflamación cerebral en el desarrollo de esta complicación.

Por lo tanto, los probióticos pueden ser útiles como parte de un enfoque terapéutico global en varias enfermedades del hígado y en la prevención de las complicaciones de la cirrosis, a través de la modulación de la microbiota intestinal, la mejora de la barrera intestinal, y la modulación de las alteraciones inmunes y la respuesta inflamatoria.

### 3. VIVOMIXX®

El producto creado por el profesor De Simone, ahora bajo la marca Vivomixx®, es una combinación probiótica específica multiespecie que consiste en una mezcla de 8 cepas bacterianas: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *Bifidobacterium breve* DSM24732, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Lactobacillus paracasei* DSM24733, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* DSM24734 y *Lactobacillus plantarum* DSM24730.

La razón para el uso de probióticos multicepa en lugar de una sola cepa es que estas combinaciones pueden producir un efecto más marcado debido a sus efectos potencialmente sinérgicos o aditivos en diferentes etapas de las rutas fisiopatológicas que tratamos de modificar.

A continuación revisamos los estudios experimentales y clínicos más representativos hasta la fecha que han evaluado esta combinación probiótica.



## 4. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

La mayoría de los estudios experimentales llevados a cabo con el probiótico creado por el profesor De Simone en enfermedades hepáticas se han realizado en modelos EHGNA. En estos estudios, la mezcla específica de probióticos ha demostrado aumentar la expresión del receptor activado por el proliferador de peroxisoma alfa (PPAR- $\alpha$ ) y disminuir los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la actividad del factor nuclear NF -  $\alpha$  b, la quinasa Jun N-terminal (JNK), y las metaloproteinasas (MMP)-2 y MMP-9 en el hígado. Por otra parte, se ha demostrado que esta mezcla de probióticos disminuye la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en el hígado y la expresión de la ciclooxigenasa (COX) -2, y una mejora en la depleción de las células natural killer T (NKT) hepáticas. Todas estas vías están implicadas en la fisiopatología de la EHGNA y, como consecuencia de estos efectos, esta mezcla de probióticos ha demostrado su capacidad para disminuir la resistencia a la insulina, la esteatosis, la inflamación del hígado y la fibrosis en varios estudios con modelos experimentales de EHGNA.

*Chang et al.* evaluaron la mezcla de probióticos en un modelo con ratones con daño intestinal por alcohol y observaron un aumento en la expresión intestinal de ocludina y zonula occludens (ZO-1) y una disminución de la endotoxemia y TNF- $\alpha$  séricos. Estos resultados sugieren un efecto protector de este probiótico sobre la barrera intestinal que resultaría en una disminución de la translocación bacteriana y la respuesta inflamatoria sistémica.

En cuanto a la cirrosis experimental, *Sanchez et al.* observaron en un modelo de cirrosis inducida por tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) en ratas que la combinación de probióticos disminuyó la formación de ascitis, la translocación bacteriana y los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$ . Curiosamente, estos efectos se asociaron con un aumento en la expresión intestinal de ocludina y una disminución en el daño oxidativo ileal evaluado por los niveles de malondialdehído (MDA), mientras que no se observaron cambios significativos en la microbiota intestinal evaluada por cultivos microbiológicos. Por lo tanto, estos datos sugieren una contribución relevante de la mejora en la barrera intestinal para explicar los efectos de esta mezcla bacteriana específica.

*Rashid et al.* evaluaron recientemente la mezcla de probióticos en otro modelo experimental de hipertensión portal: en ratas con ligadura del conducto biliar común. Los autores observaron que el combinado prodisminuyó la disfunción endotelial en la arteria mesentérica y la liberación de citoquinas proinflamatorias a la circulación sistémica.

En un interesante estudio con un modelo experimental de hepatocarcinogénesis en ratas, *Zhang et al.* demostraron que la administración de la combinación de probióticos atenuaba la disbacteriosis entérica, mejoraba la inflamación intestinal y, lo más importante, disminuía el desarrollo de tumores en el hígado.



---

En un estudio reciente en ratones con ligadura del conducto biliar, *D'Mello et al.* encontraron que la mezcla de probióticos disminuyó la inflamación sistémica, la infiltración por monocitos y la activación microglial cerebral, y atenuó el comportamiento de enfermedad. Además, el *Dr. Cudalbu* presentó muy recientemente los resultados en un modelo experimental de encefalopatía hepática en ratas, usando espectroscopia de resonancia magnética cerebral, mediciones en sangre y pruebas de comportamiento. La su-

plementación probiótica se asoció con un menor incremento en la glutamina cerebral, mejor osmoregulación cerebral y un mejor rendimiento en las pruebas de comportamiento. Además, se observó un aumento no significativo de las bifidobacterias fecales en las ratas tratadas con el prebiótico. Este incremento se correlacionó negativamente con el aumento de glutamina en el cerebro, lo que sugiere un efecto positivo del tratamiento.

## 5. ESTUDIOS CLÍNICOS

### 5.1 Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática (EH) es el campo de la hepatología con más estudios que prueban la eficacia de la combinación específica de cepas de Vivomixx®. Se han realizado estudios aleatorizados con un gran número de pacientes que han evaluado este probiótico en diferentes contextos: EH mínima, en la prevención de la recurrencia de la EH y en la profilaxis primaria de la EH. Los ensayos más relevantes se resumen en la **Tabla 1**. El meta-análisis publicado por *Saab et al.* en 2015 analizó 14 estudios, 5 de ellos con la combinación de cepas de Vivomixx®, confirmando que el uso de probióticos fue efectivo, disminuyendo el tiempo de hospitalización, mejorando la EH mínima e impidiendo la progresión a EH manifiesta en pacientes con EH mínima subyacente, con resultados similares a los obtenidos con lactulosa.



La EH mínima es una disfunción cognitiva que puede diagnosticarse únicamente a través de tests psicométricos y neurofisiológicos. A pesar de que la EH mínima representa el nivel más leve de EH, no por ello tiene menor importancia clínica, ya que predispone a la EH manifiesta y a accidentes de tráfico y caídas, asociándose a un peor pronóstico y al deterioro de la cali-

dad de vida. *Mittal et al.* realizaron un estudio aleatorizado en 160 pacientes con cirrosis y EH mínima, distribuidos en cuatro grupos. Un grupo recibió la mezcla probiótica durante 3 meses, el segundo grupo fue tratado con lactulosa, el tercer grupo recibió L-ornitina L-aspartato (LOLA), siendo el cuarto el grupo control. Los autores observaron una eficacia similar de los tres tratamientos en términos de disminución del amonio y mejora en los tests psicométricos y de la calidad de vida, comparado con el grupo control. La EH mínima se resolvió al final del estudio en

un 35% de los pacientes del grupo de probióticos, un 47% del grupo de lactulosa, un 35% del grupo de LOLA, y únicamente en un 10% en el grupo control ( $p=0.006$ ). Un estudio reciente, realizado por Pratap Mouli et al. confirmó una eficacia similar de la mezcla probiótica y la lactulosa durante 2 meses en la mejora de la EH mínima (69.7% contra 62.5%).

En otro ensayo, *Dhiman et al.* se centraron en la prevención de la recurrencia de la EH. Fue un estudio doble ciego y los autores distribuyeron de forma aleatoria a 130 pacientes con cirrosis y EH previa para que recibieran la mezcla probiótica o un placebo durante 6 meses. Los pa-

cientes que recibieron el probiótico necesitaron menor hospitalización debido a EH durante el seguimiento que los pacientes del grupo placebo (19.7% contra 42.2%,  $p=0.03$ ), y mostraron una mejora estadísticamente significativa en la función hepática en comparación con el grupo placebo. Finalmente, *Lunia et al.* evaluaron el producto en el marco de la profilaxis primaria de la EH. Incluyeron 160 pacientes con cirrosis sin EH previa que se aleatorizaron en un grupo al que se le administró la mezcla probiótica durante un período medio de 38,6 semanas, y

un grupo control. La incidencia del primer episodio de EH fue significativamente menor en el grupo tratado con probióticos (8,8%) que en el grupo control (20.3%). Además, los autores observaron una disminución de la amonemia y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, así como una mejora en los tests psicométricos en el grupo tratado con probióticos.

En cuanto a la seguridad, en ninguno de los estudios se reportaron efectos secundarios relevantes atribuibles a la combinación probiótica.

**Tabla 1.** Ensayos clínicos aleatorizados para la evaluación de la combinación probiótica en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática.

Ref.	Nº y tipo de pacientes	Tratamiento	Duración	Resultados
<i>Mittal 2011</i>	160 EH mínima <sup>1</sup>	Mezcla probiótica <sup>2</sup> vs lactulosa vs LOLA <sup>3</sup> vs control	3 meses	↓ amonio, mejora de los tests psicométricos y calidad de vida en los 3 grupos de tratamiento vs grupo control
<i>Agrawal 2012</i>	235 EH previa	Mezcla probiótica <sup>2</sup> vs lactulosa vs control	12 meses	↓ recurrencia EH con con la mezcla probiótica y lactulosa vs grupo control
<i>Dhiman 2014</i>	130 EH previa	Mezcla probiótica <sup>2</sup> vs placebo	6 meses	↓ hospitalización por EH, mejora en los test psicométricos, calidad de vida, función hepática y respuesta inflamatoria
<i>Lunia 2014</i>	160 Sin EH previa	Mezcla probiótica <sup>2</sup> vs control	38.6 semanas de media	↓ incidencia EH, ↓ amonio, ↓ SBID <sup>4</sup> , mejora en los test psicométricos
<i>Pratap Mouli 2015</i>	120 EH mínima	Mezcla probiótica <sup>2</sup> vs lactulosa	2 meses	Mejora similar en los tests psicométricos

<sup>1</sup> EH: encefalopatía hepática.

<sup>2</sup> *L. paracasei* DSM 24733, *L. acidophilus* DSM 24735, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* DSM 24734, *L. plantarum* DSM 24730, *B. breve* DSM 24732, *B. longum* DSM 24736, *B. infantis* DSM 24737, *S. thermophilus* DSM 24731.

<sup>3</sup> LOLA: L-Ornitina L-Aspartato.

<sup>4</sup> SBID: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

## 5.2 Hipertensión portal

Teniendo en cuenta el papel de la translocación bacteriana y el estado pro-inflamatorio en la fisiopatología de las alteraciones hemodinámicas en la cirrosis, otro objetivo potencial de los probióticos es el de reducir la hipertensión portal para prevenir complicaciones, principalmente hemorragia varicosa, ascitis y síndrome hepatorenal.

Varios autores han investigado el efecto de la combinación probiótica sobre la hipertensión portal en pacientes con cirrosis. Rincón et al. realizaron recientemente un estudio no comparativo, incluyendo a 12 pacientes con cirrosis y ascitis, los cuales tomaron el suplemento durante 6 semanas. Los autores observaron una disminución estadísticamente significativa en el gradiente de presión venosa hepática (GPVH,  $P < 0.001$ ), una disminución en el índice cardíaco y la frecuencia cardíaca (ambos  $P < 0.01$ ) y una mejora en la hemodinámica sistémica (resistencia vascular sistémica  $P < 0.05$  y presión arterial media  $P = 0.06$ ), así como un incremento en el sodio sérico en la mayoría de pacientes ( $P < 0.01$ ).

*Tandon et al.* evaluaron a 8 pacientes con cirrosis principalmente compensados y con gradiente de presión venosa hepática de  $> 10$  mmHg, que tomaron el suplemento probiótico durante 2 meses y no observaron cambios significativos en la presión portal. Posteriormente, el mismo

grupo realizó un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 15 pacientes con cirrosis descompensada y gradiente de presión venosa hepática de  $> 10$  mmHg, 7 tomaron el suplemento probiótico durante 2 meses, y 8 tomaron un placebo. La variación media en el gradiente de presión venosa hepática fue del  $-11.6\%$  en el grupo tratado con el probiótico y de  $+2.8\%$  en el grupo placebo, sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística, debido probablemente al reducido tamaño de la muestra.

*Gupta et al.* incluyeron a 94 pacientes cirróticos con varices esofágicas grandes que no habían sufrido sangrado variceal previamente, en un estudio doble ciego controlado con placebo. Se administró a los pacientes, de forma aleatoria, la mezcla probiótica, norfloxacino o placebo durante 2 meses. Todos ellos recibieron propranolol como tratamiento profiláctico estándar como prevención del sangrado variceal. La proporción de pacientes que mostraron una respuesta hemodinámica evaluada mediante el cambio en el gradiente de presión venosa hepática, fue superior en aquellos pacientes que recibieron probióticos (58%) o norfloxacino (54%), que en aquellos que recibieron placebo (31%) ( $p = 0.046$ ). El TNF- $\alpha$  sérico disminuyó en los dos primeros grupos, no así en el grupo placebo.

---

### 5.3 Obesidad y enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)

En un estudio no controlado, *Loguercio et al.* analizaron el efecto de la mezcla probiótica durante 3 meses en varios grupos de pacientes con distintas enfermedades hepáticas, incluyendo EHGNA. Aquellos pacientes con EHGNA mostraron una disminución de la aminotransferasa, el estrés oxidativo y la producción de óxido nítrico en sangre.

Recientemente, *Alisi et al.* realizaron un ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo, en el que estudiaron a 44 niños obesos con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), para evaluar el efecto de la mezcla probiótica o placebo durante 4 meses. A pesar de que no se realizó una biopsia hepática al final del estudio, en aquellos niños que recibieron el probiótico se observó una disminución estadísticamente significativa del índice de masa corporal y una mejora en la severidad de la esteatosis evaluada por ecografía.

La obesidad a menudo es causa de enfermedades cardiovasculares y diabetes, y representa una importante carga económica para la sociedad. *Rajkumar et al.* publicaron un estudio aleatorizado, controlado con placebo en adultos con sobrepeso, distribuidos en 4 grupos, que recibieron el probiótico, con o sin omega-3, únicamente omega-3 o placebo, y observaron que los pacientes que recibieron los probióticos experimentaron una reducción significativa en el colesterol total, los triglicéridos, LDL y VLDL, y un incremento en el colesterol HDL. La combinación con omega-3 tuvo un efecto más pronunciado en las HDL, la sensibilidad a la insulina y la mejora en la inflamación (hsCrP).

## 6. CONCLUSIONES

La combinación específica de bacterias que contiene Vivomixx® (*S. thermophilus* DSM24731, *B. breve* DSM24732, *B. longum* DSM24736, *B. infantis* DSM24737, *L. paracasei* DSM24733, *L. acidophilus* DSM24735, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* DSM24734 y *L. plantarum* DSM24730) ha sido referenciada por primera vez en el tratamiento de las enfermedades hepáticas, en concreto en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la encefalopatía hepática, en una reunión organizada por las Universidades de Yale y Harvard. Las conclusiones están recogidas en el documento *Recommendations for probiotics use 2015*. La aplicabilidad de esta combinación probiótica en EH fue reconocida con un nivel de evidencia A.

Efectivamente, varios ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo un gran número de pacientes con cirrosis, han demostrado la posible aplicación de la combinación probiótica específica que contiene Vivomixx® en la prevención primaria y secundaria de la EH y en el tratamiento de la EH mínima. Otros efectos observados en estos ensayos incluyeron una mejora en las pruebas de función hepática y una disminución en la necesidad de hospitalización (Tabla 2).

**Tabla 2. Resumen de las observaciones clínicas de la combinación probiótica en pacientes con cirrosis.**

- Prevención del primer episodio de encefalopatía hepática
- Prevención de la recurrencia de la encefalopatía hepática
- Mejora en los test psicométricos en

pacientes con encefalopatía hepática mínima

- Disminución en la necesidad de hospitalización debido a encefalopatía hepática
- Mejora en las pruebas de función hepática
- Mejora de la calidad de vida
- Disminución de la amonemia
- Modulación de la respuesta inflamatoria
- Disminución de la presión portal

Existe un papel potencial para la combinación probiótica de Vivomixx® como coadyuvante en la disminución de la presión portal y en la prevención de las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal en pacientes con cirrosis. Uno de los aspectos más positivos que representa su uso en estas situaciones, es que mejora la permeabilidad intestinal, lo cual previene o reduce la translocación bacteriana, disminuyendo así la inflamación del hígado. Otras situaciones en las que puede ser útil son la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y la enfermedad hepática alcohólica. Un objetivo de especial importancia puede ser la obesidad infantil, que se ha convertido en una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica, y supone una importante carga para los sistemas de salud a nivel mundial. La severidad de la esteatosis hepática depende de la permeabilidad intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano. Existe una marcada diferencia en la composición de la flora microbiana de niños y adolescentes con

---

esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), niños obesos sin EHNA e individuos sanos, y la modulación de la flora intestinal puede presentarse como un objetivo terapéutico importante para la EHNA, tal y como sugiere Miloh. La obesidad en adultos provoca un elevado riesgo de síndrome metabólico, y el uso de esta combinación específica de cepas probióticas para mejorar el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y la respuesta inflamatoria puede ayudar a reducir

el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes y accidentes vasculares cerebrales en la población sana con sobrepeso.

La prevención del carcinoma hepatocelular y la profilaxis de infecciones bacterianas, evitando el desarrollo de resistencias bacterianas que se ha observado con la profilaxis antibiótica, son objetivos futuros de investigación.

## 7. REFERENCIAS

- Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. 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.
- Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1276-85.
- Bellot P, Frances R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 2013; 33: 31-9.
- Chang B, Sang L, Wang Y, et al. The protective effect of VSL#3 on intestinal permeability in a rat model of alcoholic intestinal injury. *BMC Gastroenterol* 2013;13:151.
- Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2014;147:1327-37.
- D'Mello C, Ronaghan N, Zaheer R, et al. Probiotics Improve Inflammation-Associated Sickness Behavior by Altering Communication between the Peripheral Immune System and the Brain. *J Neurosci* 2015;35:10821-30.
- Esposito E, Iacono A, Bianco G, et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr* 2009;139:1-7.
- Ewaschuck J, Endersby R, Thiel D, et al. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis. *Hepatology* 2007;46:841-50.
- Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-61.
- Floch M, Walker A et al Recommendations for Probiotic use – 2015 Update Proceedings and Consensus Opinion *J Clin Gastroenterol* 2015;49:S69-S73.
- Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:27-31.
- Gupta N, Kumar A, Sharma P, et al. Effects of the adjunctive probiotic VSL#3 on portal haemodynamics in patients with cirrhosis and large varices: a randomized trial. *Liver Int* 2013;33:1148-57.
- Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61:642-59.
- Jayakumar S, Carbonneau M, Hotte N, et al. VSL#3 probiotic therapy does not reduce portal pressures in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2013;33:1470-7.
- Jonkers D, Stockbrügger R. Review article: probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(suppl 2):133-48.
- Li Z, Yang SY, Lin H, Watkins PA, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-50.
- Liang S, Webb, Li Z. Probiotic antigens stimulate hepatic natural killer T cells. *Immunology* 2013;141:203-10.
- 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.
- Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1003-8.



- Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing NKT cells. *J Hepatol* 2008;49:821-30.
- Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G1140-9.
- Miloh T Probiotics in pediatric liver disease *J Clin Gastroenterol* 2015; 49:S33-S36.
- Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2015;21:1691-1702.
- Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:725-32.
- Pratap Mouli V, Benjamin J, Bhushan Singh M Effect of probiotic VSL#3 in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: A non-inferiority randomized controlled trial. *Hepatol Res* 2015;45:880-9.
- Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513:59-64.
- Rackayova V, Braissant O, Berset C, Grosse J, Capobianco D, Mastromarino P, McLin VA and CudalbuC. Probiotics as possible treatment in Chronic Liver Disease-induced Hepatic Encephalopathy, an in vivo longitudinal 1H MRS study in a rat model, submitted to ISMRM 2016
- Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, et al Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm* 2014;2014:348959.
- Rashid SK, Khodja NI, Auger C, et al. Probiotics (VSL#3) prevent endothelial dysfunction in rats with portal hypertension : role of the angiotensin system. *PLoS One* 2014;9:e97458.
- Rincón D, Vaquero J, Hernando A, Galindo E, Ripoll C, Puerto M, y cols. Oral probiotic VSL#3 attenuates the circulatory disturbances of patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int.* 2014 ;34:1504-12.
- Saab S, Suraweera D, Au J, Saab E, Alper T, Tong MJ Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials *Liver Int* 2015 Nov 12. doi: 10.1111/liv.13005.
- Sánchez E, Boullosa A, Nieto JC, Vidal S, Mirelis B, Juárez J, y cols. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *Liver Int.* 2015;35:735-45.
- Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013;62:787-96.
- Tandon P, Moncrief K, Madsen K, et al. Effects of probiotic therapy on portal pressure in patients with cirrhosis: a pilot study. *Liver Int* 2009;29:1110-5.
- Velayudham A, Dolganiuc A, Ellis M, et al. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice. *Hepatology* 2009;49:989-97.
- Zhang HL, Yu LX, Yang W, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemical-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. *J Hepatol* 2012;57:803-12.



**La combinación ganadora para el intestino**



**450 MIL MILLONES DE BACTERIAS VIVAS LIOFILIZADAS POR SOBRE**  
 $4,5 \times 10^{11}$  ufc  
 CN:1803382

**112 MIL MILLONES DE BACTERIAS VIVAS LIOFILIZADAS POR CÁPSULA**  
 $1,12 \times 10^{11}$  ufc  
 CN:1803375



**Vivomixx® es un complemento alimenticio. Los complementos alimenticios no deben utilizarse como sustitutos de una dieta variada y equilibrada y un estilo de vida saludable. Conservar en nevera (2-8°C). El producto puede almacenarse a temperatura ambiente durante una semana.**



