SIMPOSIO SATÉLITE

Aplicaciones clínicas DE LOS PROBIÓTICOS





¿SON ÚTILES LOS PROBIÓTICOS EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS?

Germán Soriano Pastor

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



MICROBIOTA Y SU INTERACCIÓN CON EL ORGANISMO

La microbiota es la comunidad de microorganismos presentes en un entorno definido⁽¹⁾. En el cuerpo humano tenemos diferentes microbiotas: la microbiota de la piel, del tracto respiratorio, del tracto urogenital, etc. Cada una de estas microbiotas es distinta de las demás, tanto en su abundancia, como en su composición bacteriana. La parte más importante de nuestra microbiota se encuentra dentro del tracto gastrointestinal, y especialmente en el interior del colon.

Se podría pensar que la microbiota está claramente limitada por la barrera intestinal, pero no es así en realidad. La barrera intestinal se podria comparar al efecto del mar sobre la playa. Visto de lejos, parece que la línea que separa el agua de la arena es un trazo nítido. Pero en una visión cercana, es difícil decir dónde acaba el mar y dónde empieza la arena. Lo mismo ocurre con la barrera intestinal. En la figura 1A se puede ver la barrera intestinal en condiciones normales⁽²⁾. Dentro de la luz intestinal se encuentran las bacterias y los productos bacterianos. La barrera intestinal está formada por la hilera de enterocitos, trabados entre sí por las uniones intercelulares: las *globet cells* segregan moco a la luz intestinal, y las células de Paneth segregan péptidos antimicrobianos. En condiciones normales, hay un cierto paso de bacterias intestinales y sus productos a través de esta barrera por dos vías: vía transcelular (a través de los enterocitos) y vía paracelular (entre los enterocitos). Estas bacterias y productos bacterianos que atraviesan la barrera intestinal, llegan a la vena porta, al hígado, a los ganglios linfáticos mesentéricos, y al resto del organismo. Este paso va a determinar una interacción entre estas bacterias y sus productos, y el sistema inmune; produciendo como consecuencia una cierta activación del sistema inmune que es beneficiosa para el mantenimiento de la salud.

Puede, por tanto, afirmarse que la "barrera" intestinal no es "impermeable" a las bacterias y sus productos en condiciones normales.

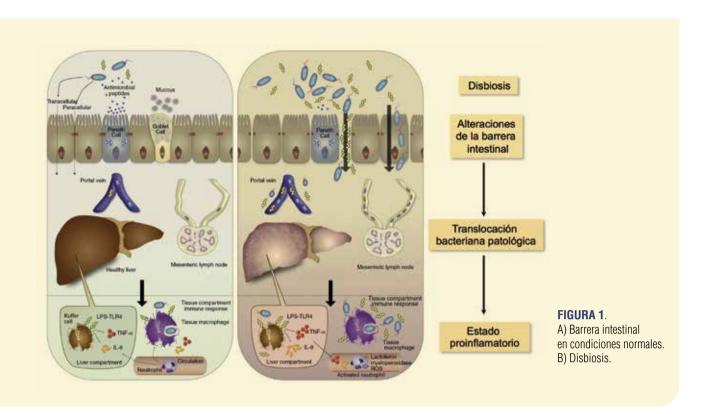
Pero en muchas enfermedades se produce disbiosis (Fig. 1B), es decir, un cambio en la abundancia y en la composición de la microbiota intestinal. También hay alteraciones en la barrera intestinal que la hacen más permeable porque los enterocitos pierden las uniones intercelulares. Hay una disminución en la síntesis de moco y de péptidos antimicrobianos. Como consecuencia de esta disbiosis y de estas alteraciones en la barrera intestinal, se va a producir un paso anómalo de bacterias y sus productos al resto del organismo, que se conoce como translocación bacteriana patológica. En condiciones normales hay una cierta translocación bacteriana que puede denominarse fisiológica. Finalmente, este paso anómalo de bacterias y sus productos al resto del organismo, va a cambiar la interacción con el sistema immune, desarrollándose un estado proinflamatorio⁽²⁾.

Esta secuencia de disbiosis, alteraciones de la barrera intestinal, translocación bacteriana patológica y finalmente estado proinflamatorio, está relacionada con multiples enfermedades⁽³⁾ tan diferentes entre sí como la obesidad, la enfermedad de Alzheimer o el cáncer (Fig. 2).

La secuencia de disbiosis, alteraciones de la barrera intestinal, translocación bacteriana patológica y estado proinflamatorio, está relacionada con múltiples enfermedades

MICROBIOTA E HÍGADO

Las alteraciones de la microbiota tienen gran repercusión a nivel hepático debido al eje intestino-hígado⁽⁴⁾. El hígado está directamente



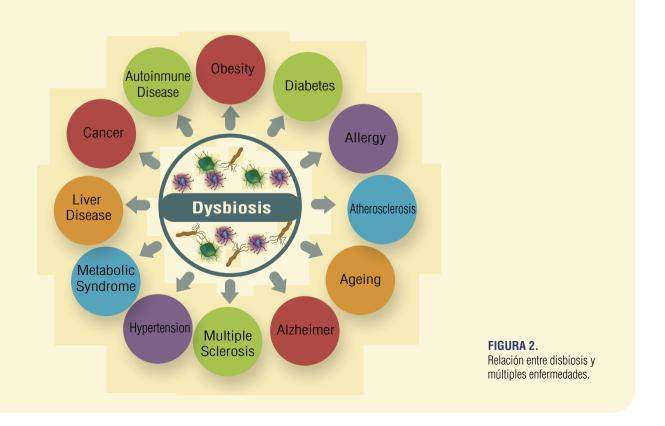


TABLA I. ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA OBSERVADAS EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS	
ENFERMEDAD	ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA
Cirrosis	 ↓ Bacteroidetes, Firmicutes, Lachnospiraceae, Ruminococcus, Clostridiales, Bifidobacterium ↑ Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Enterococcaceae, Staphylococcaceae
Hígado graso/EHNA	↓ o ↑ Bacteroidetes, ↓ Firmicutes ↑ Proteobacteria, Enterobacteriaceae, E. coli
Enfermedad hepática alcohólica	↑ Bifidobacteria, Prevotellaceae, Streptococci, ↓ Bacteroidaceae
Colangitis esclerosante primaria	† Enterococcus, Fusobacterium, Lactobacillus, Escherichia, Veillonella
Colangitis biliar primaria	↓ Bacteroidetes, ↑ Proteobacteria, Fusobacteria
Hepatitis autoimmune	↓ Bifidobacterium, Lactobacillus
Hepatocarcinoma	↑ Escherichia coli
Hepatitis virus C	↑ Veillonella, Lactobacillus, Streptococcus, Alloprevotella, Flavonifractor, Megasphaera, Acetivibrio

conectado con el intestino a través del sistema venoso portal, y precisamente dentro del colon se encuentra la parte más importante de la microbiota. Si hay alteraciones en la microbiota intestinal, estas bacterias anómalas y sus productos van a llegar al hígado a través de la vena porta.

La enfermedad hepática en la que más se ha estudiado^(2,5-8) el impacto de las alteraciones de la microbiota es en cirrosis (Tabla I). En la cirrosis se ha observado una disminución de las bacterias autóctonas comensales, potencialmente beneficiosas, como *Bacteroidetes, Firmicutes, Ruminococcus* o *Bifidobacterium*, y un aumento de patobiontes o bacterias potencialmente patógenas, como *Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Enterococcaceae* o *Staphylococcaceae*. Resultados similares se han observado en prácticamente todas las enfermedades hepáticas, como en el hígado graso, en la enfermedad hepática alcohólica, en la colangitis esclerosante primaria, la colangitis biliar primaria, la hepatitis autoinmune, el hepatocarcinoma, e incluso en la hepatitis crónica por virus C (Tabla I)^(2,5-8).

Para simplificar, la relación entre las alteraciones en la microbiota y las enfermedades hepáticas se debe a un aumento de bacterias potencialmente patógenas y proinflamatorias ("malas") y a una disminución de las bacterias autóctonas comensales beneficiosas ("buenas"). En realidad, las alteraciones son mucho más complejas porque, más que el predominio de una o dos especies, son alteraciones de múltiples bacterias e incluso de toda la microbiota; lo que se denomina disbiosis⁽²⁾.

La relación entre las alteraciones en la microbiota y las enfermedades hepáticas se debe a un aumento de bacterias potencialmente patógenas y a una disminución de bacterias autóctonas comensales beneficiosas

En pacientes con enfermedades hepáticas, la secuencia: disbiosis, alteraciones de la barrera intestinal, translocación bacteriana patológica, estado proinflamatorio; produce alteraciones sistémicas en el sistema inmune y en la hemodinámica, que a su vez empeoran la disbiosis y las alteraciones de la barrera intestinal, creando un círculo vicioso. Como consecuencia, empeora el daño hepático, lo que provoca un aumento en la progresión de la enfermedad, un peor funcionamiento hepático (ACFL, fallo hepático agudo sobre crónico) y favorece la aparición de hepatocarcinoma. Además, tiene otras repercusiones: aumento de la hipertensión portal (aparecen hemorragias por varices esofágicas), incremento de la retención de Na+ y agua (se produce ascitis y síndrome hepatorrenal), aparición de déficits inmunes (que aumentan la predisposición a infecciones), y neuroinflamación (que junto a la hiperamoniemia, puede producir encefalopatía hepática).

PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que producen un efecto beneficioso para el huésped cuando se administran en cantidades adecuadas. Sus efectos no son los mismos para todos los probióticos en una situación experimental o clínica específica, y algunos son cepa-específicos⁽⁹⁻¹¹⁾.

Los probióticos tienen múltiples funciones pero la que más interesa en hepatología es su capacidad para modular la microbiota intestinal, la barrera intestinal y la respuesta inmune⁽¹²⁾. Los probióticos actúan a nivel de la secuencia fisiopatológica de disbiosis, alteraciones de la barrera intestinal, translocación bacteriana patológica y estado proinflamatorio; lo que permite evitar las alteraciones sistémicas sobre el sistema inmune y la hemodinámica, y prevenir la aparición de los eventos adversos que comportan.

A nivel experimental, se ha realizado un estudio en ratones obesos, con enfermedad hepática-metabólica. Se utilizó anti-TNF y un probiótico multiespecies compuesto por 8 cepas diferentes (Streptococcus thermophilus DSM24731®, Bifidobacterium longum DSM24736®, Bifidobacterium breve DSM24732®, Bifidobacterium infantis DSM24737®, Lactobacillus acidophilus DSM24735®, Lactobacillus plantarum DSM24730®, Lactobacillus paracasei DSM24733®, Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus DSM24734®), conocido como "Fórmula De Simone®", que dió como resultado una mejora en las las transaminasas y en la histología hepatica⁽¹³⁾.

Los probióticos modulan la microbiota intestinal, la barrera intestinal y la respuesta inmune, lo que permite evitar las alteraciones sistémicas sobre el sistema inmune y la hemodinámica, y prevenir la aparición de eventos adversos

Se han realizado dos estudios^(14,15) en ratas con cirrosis inducida por tetracloruro de carbono (CCl4) en los que se ha utilizado este probiótico multiespecies en uno y el probiótico Actimel[®] (compuesto básicamente de Lactobacillus paracasei) en el otro, *vs* agua. El resultado en ambos ha sido similar con una reducción importante de la tasa de translocación bacteriana, pero a través de dos mecanismos distintos. Con el probiótico multiespecies hubo un aumento en la expresión ileal de ocludina, sin mejorar la expresión ileal de

defensina; es decir, mejoró la barrera intestinal mecánica, pero no la química. Justo lo contrario a lo observado con Actimel®, que mejora la barrera intestinal química y no la mecánica. Es un buen ejemplo de cómo dos probióticos distintos pueden producir un efecto similar a través de dos mecanismos diferentes. En cuanto a su acción sobre la respuesta inflamatoria, el probiótico multiespecies disminuyó el TNF- α sérico y la formación de ascitis. Actimel® también redujo el TNF- α en ganglios linfáticos mesentéricos pero no en suero; por lo que, en este caso, no hubo efecto sistémico. Es decir, ambos probióticos disminuyeron la translocación bacteriana, mejoraron la barrera intestinal y modularon la respuesta inflamatoria.

En pacientes con esteatosis, el probiótico multiespecies (Fórmula De Simone®) mejoró la histología, los niveles de transaminasas y el estado proinflamatorio⁽¹⁹⁾

En otro modelo experimental⁽¹⁶⁾ se evaluó el mismo probiótico multispecies *vs* placebo en ratones con ligadura del conducto biliar. El grupo probiótico pasó más tiempo de investigación social y menos tiempo de inmovilidad que los ratones con placebo. Además, en el grupo probiótico se observó menos activación de la microglia cerebral y menos rolling de los leucocitos cerebrales que en el placebo. La conclusion fue que el probiótico multiespecies mejoró el comportamiento y la neuroinflamación. También se ha experimentado el probiótico multispecies en ratas con tumores hepáticos por dietilnitrosamina, el resultado fue que en el grupo probiótico hubo un menor número de tumores y de menor tamaño⁽¹⁷⁾.

Se han realizado también estudios clínicos en pacientes con EHNA (enfermedad hepática no alcohólica), enfermedad cada vez más frecuente por el aumento de la prevalencia de sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico. Hay diversos estudios⁽⁸⁾ que evalúan la eficacia de los probióticos, asociados o no a prebióticos, en esta patología. En la mayoría se concluye que mejoran las pruebas hepáticas, la esteatosis y el estado proinflamatorio. Pero pocos estudios han evaluado la biopsia hepática, *gold standard* para valorar la eficacia de un tratamiento en esta enfermedad. Cabe destacar el estudio de Malaguarnera(18), con 66 pacientes, en que se administró Bifidobacterium longum + fructooligosacáridos vs placebo. El probiótico mejoró las pruebas de funcionalismo hepático, además de la histología hepática. Un estudio reciente(19) realizado también con el probiótico multiespecies (Fórmula De Simone®) en hígado graso, concluyó que el probiótico, tras doce meses de administración, mejoró la histología, los niveles de transaminasas y el estado proinflamatorio.

También se ha estudiado clínicamente el efecto de los probióticos sobre la cirrosis. Se ha valorado el probiótico multiespecies como adyuvante de los β -bloqueantes en la profilaxis primaria de la hemorragia por varices, en 94 pacientes con cirrosis y varices esofágicas grandes, sin hemorragia previa, durante dos meses de tratamiento(^{20}). Todos tomaban propranolol y se randomizaron a recibir además placebo o norfloxacino o probiótico multiespecies. El efecto sobre la presión portal fue mayor en el grupo probiótico multiespecies y en el grupo antibiótico. El probiótico multiespecies aumentó la respuesta hemodinámica a los β -bloqueantes, y ayudó a prevenir la hemorragia por varices en estos pacientes.

Pero es en la encefalopatía hepática (EH) donde más estudios se han realizado con probióticos. Engloban tres situaciones clínicas: profilaxis primaria de EH, profilaxis secundaria de EH y tratamiento de la EH mínima.

El probiótico multiespecies aumentó la respuesta hemodinámica a los β-bloqueantes y ayudó a prevenir la hemorragia por varices en pacientes con cirrosis⁽²⁰⁾

En cuanto a la profilaxis primaria de la EH, existen poco estudios realizados con probióticos. En un estudio realizado con el probiótico multiespecies, se observó una menor incidencia de primeros episodios de EH y una disminución de la amoniemia en los pacientes del grupo probiótico, *vs* el grupo control⁽²¹⁾.

En cuanto a la profilaxis secundaria de la EH, el metanálisis de Saab⁽²²⁾ constató que los probióticos son más eficaces que el no-tratamiento o el placebo para evitar nuevos episodios de EH. El estudio de Dhiman⁽²³⁾ incluyó 130 pacientes con cirrosis y EH previa, randomizados a recibir el probiótico multiespecies o bien placebo durante 6 meses. Los pacientes tratados con el probiótico

El probiótico multiespecies disminuyó la incidencia de primer episodio de EH, la amoniemia y la aparición nuevos episodios de EH, con una mejora en la calidad de vida de los pacientes^(21, 23)

multiespecies tuvieron menor tasa de hospitalización por complicaciones de la cirrosis, menor hospitalización por EH y, aunque no alcanzó significancia estadística, se vio una tendencia a menor hospitalización por infecciones. Asimismo, se observó mejoría del estado proinflamatorio, del estado hemodinámico (con disminución de renina y aldosterona), de la función hepática y de la calidad de vida de estos pacientes.

Los probióticos mejoraron la función cognitiva y el riesgo de caídas en pacientes con EH mínima

Por último, también se han estudiado los probióticos en el tratamiento de la EH mínima. Un metanálisis determina que hay mejoría de la EH mínima si se compara el tratamiento con probióticos con el no-tratamiento o el placebo(22). Se llevó a cabo un estudio en 36 pacientes con cirrosis y EH mínima y/o con caídas previas⁽²⁴⁾. La mitad de los pacientes recibió probiótico multiespecies y la otra mitad placebo, en un tratamiento de 12 semanas. Se valoraron los resultados sobre la función cognitiva mediante una batería de tests psicométricos (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score), observándose una mejoría en el grupo probiótico, mientras que en el grupo placebo no hubo cambios significativos. También se analizó el riesgo de caídas, y se vió que en el grupo probiótico mejoró el tiempo que el paciente precisaba para levantarse de la silla y caminar una determinada distancia; y además aumentaba la velocidad de la marcha. Es decir, los pacientes del grupo probiótico estaban en mejor condición física y, por tanto, presentaban menor riesgo de caídas. En conclusion, los pacientes tratados con el probiótico multiespecies presentaron mejoría en la función cognitiva y en el riesgo de caídas. También se observó una tendencia a disminución en la incidencia de caídas durante el seguimiento (0% vs 22,2%), aunque no fue estadísticamente significativa(24).

La barrera intestinal, en este mismo estudio, se evaluó mediante biomarcadores, observándose una mejoría en estos parámetros. En el grupo probiótico, al final del tratamiento, hubo una disminución en los niveles de FABP (fatty acid binding protein) en sangre y de claudina en orina. También mejoró la respuesta inflamatoria en el grupo probiótico, con una disminución estadísticamente significativa al final del tratamiento en los niveles de proteína C reactiva y de TNF- α . La conclusion final fue que los pacientes tratados con el probiótico multiespecies presentaron mejoría en la barrera intestinal, en la respuesta inflamatoria y en la función de los neutrófilos de sangre periférica(24).

CONCLUSIONES

- Los probióticos son una opción terapéutica en pacientes de enfermedades hepáticas, sobre todo en los casos con cirrosis e hígado graso.
- Algunos probióticos mejoran la función hepática y la calidad de vida en pacientes con cirrosis.
- Ciertos probióticos han demostrado beneficios en el tratamiento de la encefalopatía hepática mínima y en la prevención de episodios de encefalopatía hepática aguda.
- Debería ser más estudiado, en la cirrosis, el tratamiento adyuvante con probióticos en la prevención de la hemorragia por varices y de las infecciones bacterianas.
- Son precisos más estudios en el campo del hígado graso, la enfermedad hepática alcohólica y en la prevención del hepatocarcinoma.

BIBLIOGRAFÍA

- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. Gut. 2016;65(2):330-9.
- Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(2):192-202.
- Human Microbes The Power Within. Health, Healing and Beyond. De V.D. Apanna. Springer, 2018.
- Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. Hepatology. 2014;59(1):328-39.
- Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. Gut. 2016;65(5):830-9
- Heidrich B, Vital M, Plumeier I, et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. Liver Int. 2018. doi.org/10.1111/liv.13485.
- Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. Gut. 2018;67(3):534-541.
- Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. World J Gastroenterol. 2015;21(6):1691-702.
- Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. Gut. 2013;62(5):787-96.
- Jonkers D, Stockbrügger R. Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26 Suppl 2:133-48.
- Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA, et al. Probiotics for human use. Nutrit Bull 2018;43(3). doi.org/10.1111/nbu.12334.
- 12. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(10):605-16.
- Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2003;37(2):343-50.
- Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, et al. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. Liver Int. 2015;35(3):735-45.
- Sánchez E, Nieto JC, Vidal S, et al. Fermented milk containing Lactobacillus paracasei subsp. paracasei CNCM I-1518 reduces bacterial translocation in rats treated with carbon tetrachloride. Sci Rep. 2017;7:45712.
- 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(30):10821-30.
- Zhang HL, Yu LX, Yang W, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. J Hepatol. 2012;57(4):803-12.
- 18. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci. 2012;57(2):545-53.
- Duseja A, Acharya SK, Mehta M, et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. BMJ Open Gastro 2019;6:e000315.
- 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(8). doi.org/10.1111/liv. 12172.
- 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(6):1003-8.e1.
- 22. Saab S, Suraweera D, Au J, et al. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. Liver Int. 2016;36(7):986-93.
- 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(6):1327-37.e3.
- Román E, Nieto JC, Gely C, et al. Effect of a Multistrain Probiotic on Cognitive Function and Risk of Falls in Patients With Cirrhosis: A Randomized Trial. Hepatol Commun. 2019;3(5). doi.org/10.1002/hep4. 1325
- GLOBOCAN 2018. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2018. http://gco.iarc.fr/today.
- Red Española de Registros de Cáncer, REDECAN.
- Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. Integr Cancer Ther. 2018;17(4):1027-47.
- Wang YH, Yao N, Wei KK, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Nutr. 2016;70(11):1246-53.
- 29. Wei D, Heus P, van de Wetering FT, et al. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8:CD008831.

- Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2017.
- 31. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. RTOG Foundation, NRG Oncology. https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx
- Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. Cancers (Basel). 2019;11(1).pii:E38.
- 33. Jiang C, Wang H, Xia C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2019;125(7):1081-90.
- Bowen JM, Gibson RJ, Coller JK, et al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019;27(10):4011-22.
- Ma W, Mao Q, Xia W, et al. Gut Microbiota Shapes the Efficiency of Cancer Therapy. Front Microbiol. 2019;10:1050.
- Villéger R, Lopès A, Carrier G, et al. Intestinal Microbiota: A Novel Target to Improve Anti-Tumor Treatment? Int J Mol Sci. 2019;20(18).pii: E4584.
- Yeung CY, Chan WT, Jiang CB, et al. Amelioration of Chemotherapy-Induced Intestinal Mucositis by Orally Administered Probiotics in a Mouse Model. PLoS One. 2015;10(9):e0138746.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto. Edición patrocinada por Grifols © Copyright 2020. Grifols International, S.A. Diseño e impresión: Ergon Creación, S.A. C/ Arboleda 1. 28221 Majadahonda (Madrid) C/ Berruguete 50. 08035 Barcelona ISBN: 978-84-17844-71-4 Depósito Legal: M-13395-2020





¿Nuestro secreto?

Tenemos la combinación perfecta



Vivomixx*, una fórmula probiótica que combina **aval científico**, **seguridad**, **calidad** y **eficacia**.¹⁻³



60 ESTUDIOS CLÍNICOS



8 CEPAS BACTERIANAS



ALTA CONCENTRACIÓN

Más información en: www.vivomixx.es

Vivomixx* es un complemento alimenticio, no debe utilizarse como sustituto de una dieta variada y equilibrada y un estilo de vida saludable. Información dirigida exclusivamente a profesionales sanitarios.

Referencias: 1. Gionchetti P, et al. Gastroenterology. 2000; 119(2):305-9. **2.** Guandalini S, et al. JPGN. 2010; 51(1):24-30. **3.** Mardini HE, et al. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20(9):1562-7.



ES-V