

Efectividad de probióticos sobre síntomas, histología y tolerancia alimentaria en colitis ulcerativa

Adhara Sánchez-Morales,^a Mayte Fabiola Pérez-Ayala,^a Margarita Cruz-Martínez,^a Jesús Arenas-Osuna,^a Pablo Ramírez-Mendoza,^b Rodrigo Alberto Cenicerros,^c Eva Marina Mora-Cañas,^c Pilar Cruz-Domínguez,^d Miguel Ángel Saavedra-Salinas^e

Probiotics' effectiveness on symptoms, histological features and feeding tolerance in ulcerative colitis

Background: Probiotics have been used in the adjuvant treatment of Ulcerative Colitis (UC).

Objective: To evaluate the role of a combination of probiotics on the clinical, histological changes and feeding tolerance in patients with UC.

Methods: An open UC patients with mild to moderate activity and clinical trial was conducted. Patients were randomized to receive or a combination of 6 strains of probiotics for 3 months while continuing their drug treatment established. UC activity was assessed by Truelove and Witts scale and histological findings by Gupta index. Descriptive statistics, Chi square test and Student *t* test for comparison of the two groups was performed.

Results: In each group 17 patients were included. An improvement was found in the disease activity (52.9% vs. 23.5%, $p = 0.07$) and in histologic index (82.3% vs. 41.1%, $p = 0.03$) in patients treated with probiotics compared to the control group. Improved food tolerance was also observed in patients treated with probiotics.

Conclusion: The study shows a beneficial short-term effect on symptoms, histological findings and feeding tolerance with the administration of a combination of 6 strains of probiotics in patients with UC.

Keywords

Colitis, Ulcerative
Diet
Probiotics
Treatment

Palabras clave

Colitis Ulcerosa
Dieta
Probióticos
Tratamiento

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico, que incluye la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC).¹ El presente estudio estuvo dirigido a pacientes con colitis ulcerosa. La CU es una enfermedad limitada al colon y recto, cuyas principales manifestaciones clínicas incluyen: diarrea, dolor abdominal, sangrado y manifestaciones extra intestinales, como artralgias y febrícula. El tratamiento de la CU habitualmente incluye antiinflamatorios como la mesalazina, corticosteroides, inmunomoduladores/inmunosupresores (como la azatioprina) y agentes biológicos, principalmente agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).²

La fisiopatología de la enfermedad no se conoce completamente, se señalan diversos factores que llevan a una respuesta inmune intestinal anormal de la microbiota intestinal en un individuo genéticamente susceptible.³ Se sabe que la composición de la microbiota en los pacientes con EII es distinta a la de un individuo sano, lo que genera una disbiosis.⁴ Se ha encontrado que los probióticos alteran positivamente la flora enteral, por el tipo y número de bacterias en el aparato gastrointestinal.⁵ De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), los probióticos son organismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un efecto benéfico sobre la salud del huésped. Se han descrito múltiples beneficios de los probióticos sobre la respuesta inmune gastrointestinal, entre los que se encuentran: al ser antagonistas bacterianos inhiben el crecimiento de bacterias patógenas; promueven un epitelio intestinal sano por una constante regeneración de la mucosa; favorecen la disminución de algunas citocinas proinflamatorias tales como TNF-alfa e interleucina-12; mejoran la absorción y digestión de nutrientes, y restablecen las vellosidades intestinales a través de elevar la producción de IgA y de las vitaminas del complejo B.⁵

Diversos estudios han evaluado el uso de los agentes probióticos como tratamiento adyuvante en pacientes con EII.^{6,7} En la CU se han utilizado para inducción y mantenimiento de la remisión, así como para el control de la inflamación del reservorio ileal con resultados en general

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", División de Educación en Salud. Ciudad de México, México

^bInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Anatomía Patológica. Ciudad de México, México

^cInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Colo-proctología. Ciudad de México, México

^dInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", División de Investigación en Salud. Ciudad de México, México

^eInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Reumatología. Ciudad de México, México

Comunicación con: Mayte Fabiola Pérez Ayala
Teléfono: 01(55) 5724 5900, extensión 23297
Correo electrónico: mayfa74@hotmail.com

Recibido: 31/08/2017

Aceptado: 05/03/2018

Introducción: los probióticos han sido utilizados en el tratamiento adyuvante de la colitis ulcerativa (CU).

Objetivo: evaluar el papel de una combinación de probióticos sobre las manifestaciones clínicas, cambios histológicos y tolerancia alimentaria en pacientes con CU.

Métodos: se realizó un ensayo clínico abierto de pacientes con CU y actividad leve a moderada. Los pacientes se aleatorizaron para recibir, o no, una combinación de 6 cepas de probióticos durante 3 meses, mientras continuaban con el tratamiento farmacológico establecido. Se evaluó la actividad de la CU mediante la escala de Truelove and Witts, y los hallazgos histológicos mediante el índice de Gupta. Se realizó estadística

descriptiva, prueba de Chi cuadrada y *t* de Student para la comparación de ambos grupos.

Resultados: se incluyeron 17 pacientes por grupo. Se encontró una mejoría en la actividad de la enfermedad (52.9% frente a 23.5%, $p = 0.07$) y en el índice histológico (82.3% frente a 41.1%, $p = 0.03$) en los pacientes tratados con probióticos en comparación con el grupo control. También se observó una mejor tolerancia alimentaria en los pacientes tratados con probióticos.

Conclusión: el estudio muestra un efecto benéfico a corto plazo sobre los síntomas, hallazgos histológicos y tolerancia alimentaria con la administración de una combinación de 6 cepas de probióticos en pacientes con CU.

satisfactorios, aunque con diferentes tasas de remisión de acuerdo al tipo, número o cantidad de cepas de probióticos utilizados.⁸

El objetivo de esta investigación fue evaluar el papel de una combinación de 6 cepas de probióticos sobre las manifestaciones clínicas, los cambios histológicos y la tolerancia a los alimentos en pacientes con CU con actividad leve a moderada de su enfermedad.

Material y métodos

Selección de pacientes. Se realizó un ensayo clínico abierto en donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años con CU confirmada histológicamente, quienes a pesar de su tratamiento farmacológico permanecían con actividad leve a moderada de la enfermedad (de acuerdo a la escala de Truelove and Witts), y que fueron atendidos en el servicio de coloproctología de un centro hospitalario de referencia. Se excluyeron aquellos pacientes con actividad grave de la enfermedad o diagnóstico concomitante de cáncer. Tampoco se incluyeron pacientes que recibían fármacos antagonistas del TNF-alfa. Los pacientes fueron aleatorizados entre septiembre de 2014 y enero de 2015 para recibir una combinación de 6 cepas de probióticos o continuar con su tratamiento farmacológico convencional. Todos los pacientes continuaron con su tratamiento farmacológico de acuerdo al criterio de su médico tratante. El protocolo fue aceptado por el comité de investigación y ética del hospital (número de registro R-2014-3501-104), y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de ser aleatorizados.

Se incluyeron 34 pacientes, 17 en cada grupo. Las personas del grupo 1 recibieron la combinación de probióticos, y a las del grupo 2 únicamente se les dio el tratamiento nutricional. Todos los pacientes continuaron con su tratamiento farmacológico habitual, que consistió en mesalazina (2 g al día en promedio); ninguno de ellos estaba recibiendo glucocorticoides u otro inmunosupresor al momento de ingresar al estudio.

Intervención. El grupo 1 recibió una combinación de 6 cepas de probióticos (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium infantis*), a dosis de 4×10^7 UFC, antes del desayuno, durante 3 meses.

Los pacientes de los dos grupos recibieron tratamiento nutricional, el cual consistió en corregir el desequilibrio hídrico-electrolítico y compensar las pérdidas de proteínas en los casos requeridos. La determinación de las kilocalorías se realizó mediante el método de cálculo rápido de kcal (de la Organización Mundial de la Salud), ajustando el valor calórico total de acuerdo al individuo (30-40 kcal/kg). Se entregó una lista de intercambios de alimentos con el conteo calórico total por medio del Sistema Mexicano de Equivalentes. La fibra dietética se fijó en 15 g de *Plantago psyllium* y el porcentaje de grasa en 25-30%. Cuando un paciente requirió un cambio en su tratamiento farmacológico debido al empeoramiento de su enfermedad, fue excluido del estudio y analizado como falla terapéutica.

Evaluación. Antes de la aleatorización de los pacientes, la evaluación de los pacientes incluyó una historia médica y una nutricional, detalladas, con determinación de antropometría mediante la técnica de Loham. Los pacientes acudieron a valoración clínica cada 2 semanas. A todos se les practicaron estudios de laboratorio, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).

Mediante la aplicación de la escala de Truelove and Witts se evaluó la actividad de la CU, la cual considera una combinación de manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio, y se determinó uno de los tres estadios de actividad: leve, moderado o grave.⁹ La escala fue aplicada al inicio del estudio (medición basal) y a los tres meses. Se consideró una mejoría clínica con una disminución de al menos un grado en la escala de Truelove and Witts.

A los pacientes se les realizó biopsia colónica basal a los 3 meses de haber recibido el tratamiento con los probióticos o de haber continuado con su tratamiento convencional. Las alteraciones histopatológicas fueron clasificadas de acuerdo al índice de Gupta¹⁰: 0 = sin criptitis; 1 = criptitis < 50%; 2 = criptitis \geq 50%; 3 = presencia de ulceraciones o

erosiones. Las biopsias fueron interpretadas por un solo médico anatomopatólogo, quien desconocía el estado clínico de los pacientes. Se consideró mejoría histológica si se observaba una disminución de al menos un punto en el índice de Gupta, y empeoramiento si incrementaba al menos un punto en la misma escala.

Análisis estadístico. Se calculó un tamaño de muestra para encontrar una diferencia de al menos 30% de mejoría con la intervención de los probióticos. Se utilizó estadística descriptiva expresada en medidas de tendencia central y de dispersión. Para la comparación de los grupos se utilizó prueba de Chi cuadrada o prueba *t* de Student, según el tipo y distribución de las variables. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo. Todos los datos fueron procesados en el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos de América).

Resultados

En el **cuadro I** se muestran características de los pacientes, medidas basales y medidas finales (después de

tres meses de intervención). La edad, el peso, la estatura y el IMC fueron similares en ambos grupos. La proporción de mujeres en el grupo 2 fue mayor, sin diferencia estadísticamente significativa. El tabaquismo fue similar en ambos grupos. En el grupo 1, una mayor proporción de pacientes tuvo un grado leve de CU, sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo 2. Los valores de hemoglobina, leucocitos y PCR también fueron similares en ambos grupos. Los valores de VSG estuvieron más elevados en los pacientes del grupo 1, tanto en las medidas basales como después de tres meses de intervención, $p = 0.01$ y $p = 0.006$, respectivamente. Todos los pacientes estaban recibiendo mesalazina (dosis máxima de 3 g/24 h).

En el **cuadro II** se muestran los principales resultados clínicos e histológicos obtenidos en el estudio. Después de tres meses, 52.9% de los pacientes del grupo 1 presentaron una mejoría de la actividad global de la enfermedad evaluada mediante la escala de Truelove and Witts, en comparación con el 23.5% de los pacientes del grupo 2, aunque sin una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.07$). La mejoría fue notoria en los pacientes del grupo 1, en cuanto a la referencia de diarrea (82.4% frente a 47.1%, $p = 0.03$) y de la sangre en heces (70.6% frente a

Cuadro I Características de los pacientes de los grupos de estudio

Variable	Grupo 1* (n = 17)	Grupo 2† (n = 17)	p
Edad (años)	42.6±11.8	53.6±10.3	0.66
Número de mujeres n (%)	5 (29.4)	11 (64.7)	0.08
Pacientes fumadores n (%)	2 (11.7)	3 (17.6)	1.0
Talla (cm)	164±0.7	158±1	0.09
Peso basal (kg)	67.1±12.7	67.5±11.8	0.70
Peso final (kg)	66.7±11.4	67.0±11.7	0.59
IMC basal (kg/m ²)	24.6±4.1	27.2±5.3	0.08
IMC final (kg/m ²)	24.8±3.5	26.8±4.7	0.36
CU leve, n (%)	12 (70.5)	6 (35.2)	0.08
Hb basal (g/dL)	14.2±1.8	12.7±3.0	0.2
Hb final (g/dL)	14.4±2.0	13.4±2.9	0.24
Leucocitos basales	7840±1690	8192±2967	0.94
Leucocitos finales	7405±1968	8164±3095	0.6
VSG basal (mm/1 h)	17.2±12.4	31.6±16.1	0.01
VSG final (mm/1 h)	14.4±9.3	26.4±12.3	0.006
PCR basal	12.3±17.6	12.9±19.0	0.91
PCR final	8.3±7.1	13.0±11.4	0.88

*Los pacientes recibieron la combinación de 6 cepas de probióticos

†Los pacientes no recibieron probióticos

La medición final se hizo a los tres meses de iniciada la intervención

Datos expresados en medias ± dos desviaciones estándar

IMC, índice de masa corporal; CU, colitis ulcerativa; Hb, hemoglobina; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína C reactiva

17.6%, $p = 0.002$). Al hacer la comparación al interior de cada grupo, antes y después de la intervención, en el grupo 1 hubo una mejoría en la escala de Truelove ($p = 0.004$), lo que no ocurrió en el grupo 2 ($p = 0.17$). Los pacientes del grupo 1 no reportaron efectos adversos con la toma de los probióticos.

Al comparar los hallazgos histológicos en las biopsias iniciales con las finales, en el grupo 1 hubo una mejoría en 82.3% de sus integrantes en el índice de Gupta, en el grupo 2 mejoró 41.1% de los pacientes ($p = 0.03$). Del total de pacientes (34), solo 7 alcanzaron remisión histológica, cinco del grupo 1 y dos del grupo control ($p = 0.39$). Solamente dos pacientes del grupo 2 mostraron empeoramiento del grado histológico ($p = 0.48$).

En el **cuadro III** se muestra el consumo de alimentos de los pacientes de los dos grupos de estudio, antes y después de la intervención. Entre el grupo de alimentos que aportan macronutrientes, se encontró que el consumo de frutas, verduras y carnes aumentó en el grupo 1, aunque solo el consumo de frutas mostró una diferencia estadísticamente significativa (82.4% frente a 41.2%, $p = 0.01$). Por otro lado, respecto al grupo de alimentos que se deben evitar en pacientes con CU, en el grupo 1 hubo una disminución del consumo de café, condimentos, bebidas carbonatadas y leguminosas, en comparación con el grupo 2.

Discusión

Los resultados del estudio muestran un efecto benéfico a corto plazo de la administración de una combinación de 6 cepas de probióticos (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus*

acidophilus, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium infantis*) en pacientes con CU. La mejoría clínica se hizo evidente en una disminución de la frecuencia de diarrea y de la presencia de sangre en heces. También se observó una mejoría en los parámetros histológicos en la biopsia de los pacientes tomada a los 3 meses de la intervención. Como un beneficio adicional, con el uso de los probióticos mejoró la tolerancia de los alimentos que aportan macro y micronutrientes.

Diversos estudios han evaluado el papel de los probióticos como tratamiento adyuvante en pacientes con CU activa.^{11,12,13,14,15,16,17,18} Los diseños metodológicos de los estudios han variado y la intervención con los probióticos ha sido adicionada a los fármacos que tradicionalmente se consideran estándar en el manejo de pacientes con CU, como esteroides, mesalazina, azatioprina, ácido 5-aminosalicílico y 6-mercaptopurina.⁸ A pesar de estas diferencias, en general, los resultados han sido satisfactorios con tasas de remisión de hasta el 80% de los pacientes. No obstante, los resultados han variado de acuerdo al tipo o número de cepas estudiadas. En el presente estudio, se utilizó la combinación de 6 cepas de probióticos, todas de *Lactobacillus*, no hay un reporte frecuente en la literatura médica de su uso. Además del beneficio clínico, se identificó mejoría histológica en las biopsias tomadas a los 3 meses. Esta mejoría histológica ha sido previamente reportada en un ensayo clínico aleatorizado que también incluyó un número reducido de pacientes, con una cepa diferente de probiótico.¹⁹ Por otro lado, el beneficio clínico de la administración de los probióticos se hizo extensivo a una mejor tolerancia en el consumo de los alimentos que aportan micro y macronutrientes.

Cuadro II Respuesta clínica e histológica de los pacientes de los grupos de estudio

Evaluación	Grupo 1* (n = 17)		Grupo 2† (n = 17)		p
	n	%	n	%	
ETW moderado basal	12	70.5	16	94.1	0.18
ETW moderado final	3	17.6	12	70.5	0.007
Mejoría de acuerdo con ETW	9	52.9	4	23.5	0.07
Mejoría histológica	14	82.3	7	41.1	0.03
Disminución de diarrea	14	82.4	8	47.1	0.03
Disminución de sangre en heces	12	70.6	3	17.6	0.002

*Los pacientes recibieron la combinación de 6 cepas de probióticos

†Los pacientes no recibieron probióticos

ETW, Evaluación con la escala Truelove and Witts para la actividad de la colitis

La medición final se hizo a los tres meses de iniciada la intervención

Cuadro III Frecuencia de consumo de alimentos por los pacientes de los grupos de estudio

Consumo de alimentos por semana	Grupo 1 (n = 17)		Grupo 2 (n = 17)		p
	n	%	n	%	p
Cereal > 4 días basal	17	100	17	100	1
Cereal > 4 días final	17	100	17	100	1
Fruta > 4 días basal	10	58.8	9	52.9	0.7
Fruta > 4 días final	14	82.4	7	41.2	0.01
Verdura > 4 días basal	4	23.5	6	35.3	0.45
Verdura > 4 días final	9	52.9	5	29.4	0.16
Carnes > 4 días basal	3	17.6	6	35.3	0.24
Carnes >4 días final	8	47.1	6	35.3	0.48
Café < 2días basal	10	58.8	3	17.6	0.01
Café < 2días final	12	70.6	3	17.6	0.01
Condimentos < 2 días basal	3	17.6	0	0	0.07
Condimentos < 2 días final	12	70.6	1	5	< 0.001
Bebidas carbonatadas < 2 días basal	9	52.9	2	11.8	0.01
Bebidas carbonatadas < 2 días final	15	88.2	6	35.3	0.001
Leguminosas < 2 días basal	14	82.4	12	70.6	0.41
Leguminosas < 2 días final	17	100	16	94.1	0.31

*Los pacientes recibieron la combinación de 6 cepas de probióticos

†Los pacientes no recibieron probióticos

La medición final se hizo a los tres meses de iniciada la intervención

Los efectos benéficos de los probióticos son mediados a través de diversos mecanismos de acción. Como se mencionó previamente, la microbiota intestinal puede ser modulada positivamente por los probióticos lo que puede llevar a modulación del sistema inmune.⁵ Los mecanismos a través de los cuales los probióticos ejercen sus propiedades benéficas incluyen contacto celular directo en el intestino, al estimular la secreción de diversas moléculas que actúan como mediadores probióticos que mejoran la permeabilidad intestinal alterada en pacientes con CU.²⁰ Algunas cepas de probióticos como *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* ejercen efectos inmunomoduladores, aumentando la función de la barrera intestinal y favoreciendo la diferenciación de células T reguladoras, lo que induce la expresión de citocinas antiinflamatorias, como IL-10 o disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-2, INF-gamma, IL-6, IL-17 y TNF-alfa. Otras cepas como *Lactobacillus casei* induce un incremento de receptores tipo toll-2 en las células inmunes intestinales. Los mediadores de estas interacciones no se conocen completamente, pero incluyen diversas moléculas de superficie o de envoltura celular, tales como: peptidoglicano, exopolisacáridos, ácidos teicoicos y lipoteicoicos. Algunas de las cepas administradas en el

estudio pueden explicar los resultados benéficos obtenidos.

La presente investigación tiene algunas limitaciones, aunque fue un estudio aleatorizado, este fue abierto y con un número reducido de pacientes incluidos. No fueron analizados los hallazgos endoscópicos como en otros estudios previamente reportados. Por otro lado, el tiempo de seguimiento fue de solo 3 meses y los resultados a largo plazo pueden variar. Sin embargo, una fortaleza importante es el análisis histológico efectuado después de la intervención con los probióticos.

En *conclusión*, el estudio muestra un efecto benéfico a corto plazo sobre los síntomas gastrointestinales, hallazgos histológicos y tolerancia alimentaria con la administración de una combinación de 6 cepas de probióticos en pacientes con CU. Se requiere de estudios con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento para confirmar los resultados.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(5):341-8.
2. Leitner GC, Vogelsang H. Pharmacological- and non-pharmacological therapeutic approaches in inflammatory bowel disease in adults. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):5-20.
3. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(5):72-82.
4. Goto Y, Kurashima Y, Kiyono H. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(4):388-96.
5. Kang HJ, Im SH. Probiotics as an Immune Modulator. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2015;61(Supl):S103-5.
6. Ghouri YA, Richards DM, Rahimi EF, Krill JT, Jelinek KA, DuPont AW. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:473-87.
7. Saez-Lara MJ, Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Gil A. The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention of treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: A systematic review of randomized human clinical trials. *Biomed Res Int*. 2015;2015:505878.
8. Chibbar R, Dieleman LA. Probiotics in the management of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(Supl 1):S50-5.
9. Goenka MK, Nag S, Kumar A, Pai CG. Diagnosis of acute severe colitis. *Trop Gastroenterol*. 2014;35(Supl 1):S1-8.
10. Marchal Bressenot A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, Reinisch W, Danese S, Schreiber S, et al. Review article: the histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(8):957-67.
11. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354(9179):635-9.
12. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit*. 2004;10(11):PI126-31.
13. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(7):1539-46.
14. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1202-9.
15. Tsuda Y, Yoshimatsu Y, Aoki H, Nakamura K, Irie M, Fukuda K, et al. Clinical effectiveness of probiotics therapy (BIO-THREE) in patients with ulcerative colitis refractory to conventional therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(11):1306-11.
16. Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(1):56-63.
17. Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, et al. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Digestion*. 2011;84(2):128-33.
18. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(6):697-8.
19. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. 2005;54(2):242-9.
20. Hevia A, Delgado S, Sánchez B, Margolles A. Molecular Players Involved in the Interaction Between Beneficial Bacteria and the Immune System. *Front Microbiol*. 2015;6:1285.

Cómo citar este artículo: Sánchez-Morales A, Pérez-Ayala MF, Cruz-Martínez M, Arenas-Osuna J, Ramírez-Mendoza P, Cenicerós RA et al. Efectividad de probióticos sobre síntomas, histología y tolerancia alimentaria en colitis ulcerativa. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(1):9-14.