



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS

**CAMBIOS CLÍNICOS, FIBROINFLAMATORIOS Y DE MICROBIOTA  
COLÓNICA PRE-TRATAMIENTO CON PROBIÓTICOS EN ESCLEROSIS  
SISTÉMICA CON SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO**

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN

**COLOPROCTOLOGÍA**

PRESENTA

**ANA LILIA PACHECO CARRILLO**

ASESOR DE TESIS

**DR. MIGUEL ANGEL PICHARDO FARFAN  
DRA MARIA DEL PILAR CRUZ DOMINGUEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. JESÚS ARENAS OSUNA**

**Jefe de División de educación en salud**

**DR. MIGUEL BLAS FRANCO**

**Profesor titular del curso de especialidad de Coloproctología**

**DRA. ANA LILIA PACHECO CARRILLO**

**Residente de segundo año de Coloproctología**

**Número de registro:**

**R-2016-3501-94**

## INDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
<b>MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>39</b>

## RESUMEN

**Título:** Cambios clínicos, fibroinflamatorios y de microbiota colónica pre-tratamiento con probióticos en esclerosis sistémica con sobrecrecimiento bacteriano.

**Objetivo:** Analizar los cambios clínicos, inflamatorios/fibróticos (biopsia) y en cantidad de flora bacteriana colónica (cultivo) previo al tratamiento con probióticos en pacientes con esclerosis sistémica y sobrecrecimiento bacteriano.

**Material y métodos:** Estudio transversal en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica y sobrecrecimiento bacteriano. Se realizó entrevista y cuestionario UCLA de severidad de síntomas gastrointestinales, exploración proctológica, así como rectosigmoidoscopia rígida, con toma de dos biopsias con pinza fría (cultivo e histopatología). Análisis estadístico: estadística descriptiva y correlación bilateral por Rho de Spearman.

**Resultados:** 19 pacientes, edad promedio  $54.58 \pm 9.55$ a, 95% (n=18) mujeres.; variedad difusa 53% (n=10) y 47% (n=9) limitada. Evolución promedio de 12.26 años  $\pm 9.64$ . Clínicamente con reflujo severo (42%) distensión abdominal (42%), diarrea (58%). Afección leve por incontinencia fecal (74%) y constipación (63%). Se encontró impacto significativo en la calidad de vida ( $p=0.02$ ). Desarrollo nulo o escaso de microbiota normal en 68%. Histopatológicamente con inflamación en 68.4% (n=13), fibrosis en 47.4% (n=9), duplicación de la muscular de la mucosa en 26.3%(n=5) y datos de infección en 15.% (n=3).

**Conclusión:** Los pacientes con Esclerosis sistémica y sobrecrecimiento bacteriano, presentan afección significativa de su calidad de vida asociada a la severidad de los síntomas e inflamación así como disbiosis en la microbiota.

**Palabras clave:** Esclerosis Sistémica, Microbiota, Fibrosis, Inflamación, Probióticos.

## ABSTRACT

**Title:** Clinical, fibroinflammatory and colonic microbiota changes pre-treatment with probiotics in systemic sclerosis with bacterial overgrowth.

**Objective:** To analyze the clinical, inflammatory / fibrotic changes (biopsy) and quantity of colonic bacterial flora (culture) prior to treatment with probiotics in patients with systemic sclerosis and bacterial overgrowth.

**Material and methods:** Cross-sectional study at the UMAE Specialty Hospital "Dr. Antonio Fraga Mouret" in patients with systemic sclerosis and bacterial overgrowth. Was performed a UCLA questionnaire on the severity of gastrointestinal symptoms, proctological examination, and rigid rectosigmoidoscopy were performed with two biopsies with cold clamp (culture and histopathology). Statistic analysis: descriptive statistics and bilateral correlation by Spearman's Rho.

**Results:** 19 patients, mean age  $54.58 \pm 9.55$ a, 95% (n = 18) women. Diffuse variety 53% (n = 10) and 47% (n = 9) limited. Average evolution was  $12.26 \text{ years} \pm 9.64$ . Clinically severe reflux (42%) abdominal distention (42%), diarrhea (58%). Mild affection on fecal incontinence (74%) and constipation (63%). Significant impact on quality of life was found ( $p = 0.02$ ). Null or low development of normal microbiota in 68%. Histopathologically with inflammation in 68.4% (n = 13), fibrosis in 47.4% (n = 9), mucosal muscle duplication in 26.3% (n = 5) and infection data in 15%.

**Conclusion:** Patients with systemic sclerosis and bacterial overgrowth, present a significant affection of their quality of life associated with the severity of symptoms and inflammation also a microbiota dysbiosis.

**Key words:** Systemic Sclerosis, Microbiota, Fibrosis, Inflammation, Probiotics.

## ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad idiopática, autoinmune, sistémica crónica y multifactorial, caracterizada por una severa y progresiva fibrosis cutánea y visceral; vasculopatías fibroproliferativas y activación anormal de la inmunidad celular y humoral. Es un padecimiento crónico con un excesivo y progresivo depósito de colágeno en la piel y en los órganos internos<sup>1,2</sup>.

Se trata de una enfermedad poco frecuente, con tasas de prevalencia que van de 7 a 489 casos por millón, mientras que la incidencia oscila entre 0.6 y 122 nuevos casos por millón de personas<sup>3</sup>. Es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación variada de 3-12:1. Los factores de riesgo asociados a la enfermedad son la edad, género, raza, historia familiar y factores genéticos<sup>4</sup>.

En la etiopatogenia de la ES intervienen factores genéticos, ambientales e infecciosos. Se asocian defectos de autoinmunidad humoral y celular, fibrosis y cambios vasculares específicos, que pueden progresar en forma independiente<sup>5</sup>.

Después de la afección cutánea, la afección gastrointestinal se presenta con una frecuencia del 70 al 90 % en ambos subtipos, aunque se han reportado hasta en un 98%<sup>6-8</sup>. Las alteraciones pueden afectar desde la boca hasta el ano<sup>9</sup>, y pueden cursar desde asintomáticas hasta graves, impactando en alto grado la calidad de vida.<sup>10-13</sup>

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes son dolor, disfagia, vómito, diarrea, constipación e incontinencia fecal<sup>8</sup>. Sin embargo, las manifestaciones severas como el síndrome de malabsorción y la pseudo-obstrucción intestinal, se asocian a una pérdida de peso importante, hospitalizaciones frecuentes y aumento de la mortalidad en un 85%<sup>14</sup>.

En las alteraciones gastrointestinales intervienen varios factores, como el daño vascular, la disfunción neurogénica y la disfunción miogénica<sup>15-17</sup>.

La disfunción neurogénica o autonómica es frecuente en las enfermedades del tejido conectivo, como la esclerodermia, resultando en una disminución de la motilidad gastrointestinal<sup>18-22</sup>. Sin embargo, la hipomotilidad también se atribuye a los depósitos de colágeno y fibrosis del músculo liso intestinal, que ocasionan una disfunción miogénica<sup>23</sup>.

La hipomotilidad intestinal favorece el sobrecrecimiento bacteriano (SIBO por sus siglas en inglés- Small Intestinal Bacterial Overgrowth), que es una colonización excesiva del intestino delgado por flora bacteriana procedente del colon, en donde predominan estreptococos, E. coli, estafilococos, micrococos y Klebsiella<sup>24</sup>.

El sobrecrecimiento bacteriano está presente en el 30 al 62.5% de los pacientes con esclerodermia con síntomas gastrointestinales<sup>25-27</sup>. Esta entidad se asocia a alta prevalencia de diarrea, dolor abdominal, flatulencia y distensión abdominal, además de disminución de sérica de albúmina, proteínas, vitamina B12 y ferritina<sup>28</sup>.

De forma diagnóstica, el sobrecrecimiento bacteriano se define como una concentración bacteriana de  $10^5$  CFU/ml en cultivo de material intraluminal del intestino delgado obtenido por endoscopia. Aunque esta técnica es el estándar de oro para el diagnóstico, es complejo e invasivo, además de que el cultivo puede dar resultados falsos positivos por contaminación de la muestra con flora bacteriana de origen orofaríngeo o falsos negativos cuando el endoscopio no logra llegar hasta el sitio donde está la mayor concentración de bacterias colónicas, o éstas no se pueden aislar por dificultades técnicas<sup>29-31</sup>.

De forma paralela a la hipomotilidad en el intestino Delgado hay dilatación intraluminal ocasionando SOB y diarrea; en cuanto a la afección colónica en ES se documenta constipación y retraso en el tránsito colónico. Histopatologicamente se reporta atrofia de músculo liso, fibrosis de pared intestinal, la muscular propia es el



primer blanco con disfunción progresiva (estadio miopático); en el estadio neuropático y fibrótico hay depósitos de colágeno, cambios en las arteriolas, ocasionando disminución de la compliance rectal en algunos pacientes. Manifestándose clínicamente como anismo o diarrea. Se reporta incontinencia fecal en 38% de los pacientes con Esclerosis sistémica secundario a depósitos de tejido conectivo y pérdida del esfínter anal interno<sup>32-33</sup>.

De manera endoscópica la apariencia del colon en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por pérdida de patrón vascular y mucoso, de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad. Siendo un parámetro importante para el diagnóstico y tratamiento. Así mismo; se han realizado estudios en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, demostrando por toma de biopsia que la diversidad de la microbiota en estos pacientes fue significativamente menor en comparación con los controles no inflamatorios ( $p=0.04$ ).<sup>34</sup>

La microbiota intestinal se refiere a microbios que residen dentro del intestino y participan en funciones benéficas para el huésped tales como la síntesis de vitaminas, aminoácidos, prevención de la colonización de patógenos, regulación del sistema inmune, modulación de la liberación de hormonas gastrointestinales y en la señalización bidireccional cerebro-intestino. Se sugiere que enfermedades como el cáncer colorrectal, artritis reumatoide, diabetes tipo 2 y obesidad se asocian a disbiosis en la microbiota fecal. Considerando la microbiota fecal como un factor de riesgo potencialmente modificable en el desarrollo de dichas enfermedades. Nadja et al realizaron una revisión sistemática de los posibles efectos de los probióticos en la composición de la microbiota fecal en adultos sanos tomando en cuenta 7 estudios con síntesis cualitativa de los cuales el realizado por Ferrario et al reporta una modificación significativa en la B-diversidad de la microbiota fecal (Disimilaridad composicional) en pacientes con probióticos comparado con placebo<sup>35</sup>.

La microbiota fecal se compone de 4 principales grupos de bacterias (phyla): Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias y Actinobacterias. Hill y cols. demostraron que la depleción de la microbiota se asocia a cambios anatómicos, histológicos e inmunológicos. Frech y colaboradores reportaron mejoría en cuanto a síntomas como distensión<sup>36-38</sup>.

En el colon residen más de 400 especies de bacterias autóctonas; las heces contienen  $1 \times 10^{11}$  a  $1 \times 10^{12}$  bacterias /gr. La mayoría son anaerobios. Las bacterias predominantes son bacteroidetes; correspondiendo al 2/3 en colon proximal y 70% en recto. Algunas otras bacterias predominantes son aerobios facultativos como: Escherichia, Klebsiella, proteus, lactobacilos y enterococos.<sup>39</sup>

El probiótico *Saccharomyces boulardii* es una cepa de levadura tropical aislada por primera vez de las frutas del lichi y del mangostán en 1923 por el científico francés Henri Boulard. El *S. boulardii* ha demostrado su efectividad en enfermedades intestinales inflamatorias e infecciosas, ya que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias en el intestino, y suprime el sobrecrecimiento bacteriano<sup>40-41</sup>.

En modelos animales con síndrome de intestino irritable, el S.B. reduce la respuesta inflamatoria del colon, el daño histológico, la diarrea y los niveles de mediadores proinflamatorios como de IL1B, IL6, TNFa e INOS<sup>42</sup>.

Consoli y colaboradores midieron los niveles de citocinas inflamatorias en intestino de pacientes sometidos a colectomía a quienes previamente les administraron *S. boulardii* vía oral y los compararon con pacientes que recibieron el tratamiento habitual. El grupo que recibió *S. boulardii* tuvo niveles inferiores de citocinas inflamatorias en mucosa intestinal y menor riesgo de infección (13.3%) que los pacientes del grupo control (38.8%)<sup>43</sup>.

Carroll y colaboradores usan dos técnicas diferentes para cuantificar y comparar grupos específicos de bacterias en muestras de materia fecal y de mucosa colónica en pacientes con SII predominio de diarrea y controles sanos. El análisis

del cultivo demostró una reducción significativa de la concentración de bacterias aerobias en muestras de materia fecal en pacientes con SII predominio de diarrea en comparación con pacientes sanos ( $1.4 \times 10^7$  vs  $8.4 \times 10^8$  UFC/ gr heces  $p=0.002$ ). El análisis de qPCR demostró un incremento significativo 3.6 ( $p=0.02$ ) en concentraciones de especies de Lactobacilos entre pacientes SII-diarrea vs. Sanos<sup>44</sup>.

## MATERIAL Y METODO

**Objetivo:** Analizar los cambios clínicos, inflamatorios/fibróticos (biopsia) y en cantidad de flora bacteriana colonica (cultivo) pretratamiento con probióticos en pacientes con esclerosis sistémica y sobrecrecimiento bacteriano.

Se realizó un estudio transversal en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, ubicado en Seris y Zaachilla S/N, Delegación Azcapotzalco, en México Distrito Federal, con pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica de acuerdo al EULAR-ACR 2013<sup>47</sup> con sintomatología gastrointestinal y sobrecrecimiento bacteriano intestinal incluidos en el protocolo R-2015-3501-72. Derechohabientes adscritos a la UMAE HECMN LA RAZA, mayores de 18 años, hombres y mujeres , que aceptaron participar en el estudio firmando la carta de consentimiento informado. **No se incluyeron pacientes con patologías gastrointestinales ya diagnosticadas y no asociadas a esclerosis sistémica.** Se eliminaron pacientes que abandonaron el estudio por cualquier causa.

El día de la entrevista se entregó el consentimiento informado (Anexo1) y se les aclararon las dudas, una vez firmado, se aplicó el autocuestionario UCLA SCTC GIT 2.0 elaborado por Khanna D y cols para sintomatología gastrointestinal<sup>46</sup> (Anexo 2). Además se les realizó rectosigmoidoscopia rígida (sedación no requerida) con toma de dos biopsias con pinza fría (cultivo e histopatología).

**Análisis estadístico:** Estadística descriptiva en porcentajes, media, medianay desviación estándar. Correlación de datos con Rho de Spearman.

## RESULTADOS

Se reunieron un total de 19 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica(ES) y sobrecrecimiento bacteriano, sin excluir ninguno. La edad promedio de la población fue de  $54.58 \pm 9.55$  años, el 95% (n=18) fueron mujeres. El 53% (n=10) variedad de ES difusa y 47% (n=9) limitada. Con tiempo de evolución promedio de  $12.26 \text{ años} \pm 9.64$ . En la tabla 1 se presentan las características generales de los pacientes analizados.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio	
Numero de pacientes	19
Género masculino n (%)	1 (5%)
Género femenino n (%)	18 (95%)
Edad (años)	$54.58 \pm 9.55$
Variedad Difusa	10 (53%)
Variedad Limitada	9(47%)

En la Figura 1 se presentan la distribución por rangos de edad de los pacientes.

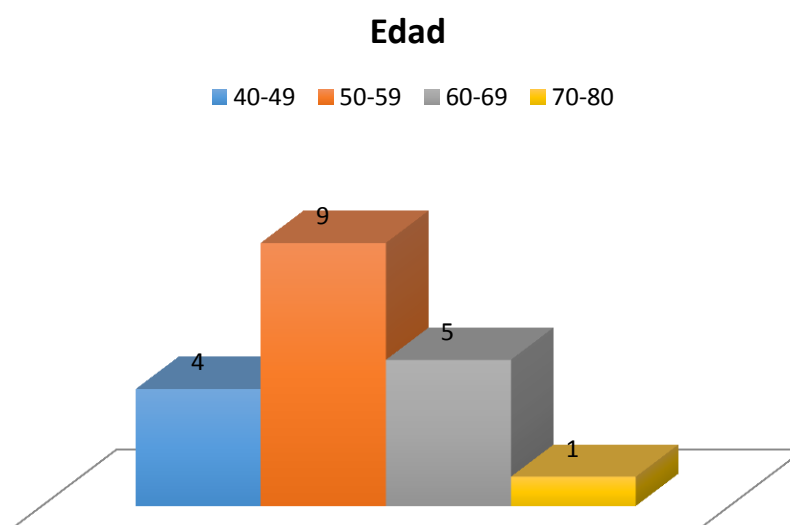


Figura 1. Distribución por rango de edad.

En la Figura 2 se presentan la distribución según el género de los pacientes

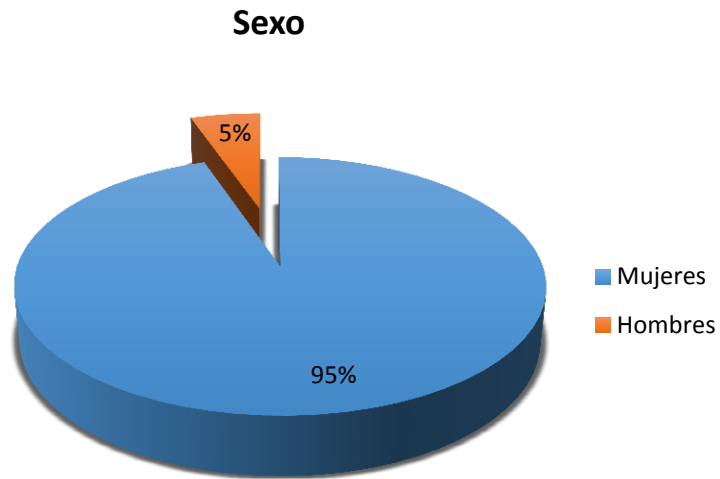


Figura 2. Distribución según género

En la Figura 3 se presentan la distribución de los pacientes según el la variedad de esclerosis sistémica.

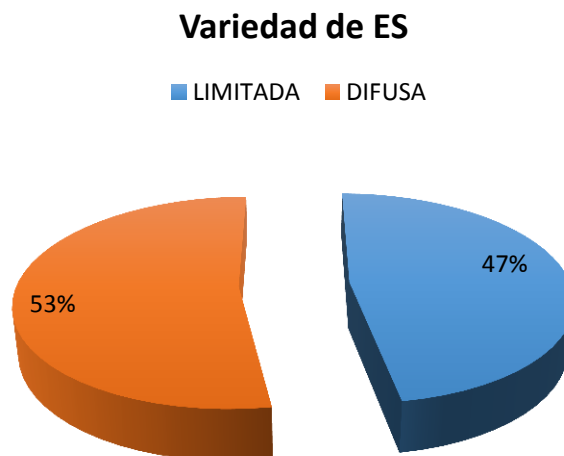


Figura 3. Variedad de Esclerosis Sistémica

Un 79% de los pacientes presentaron más de 5 años de evolución de la enfermedad, tal como se muestra en la figura 4.

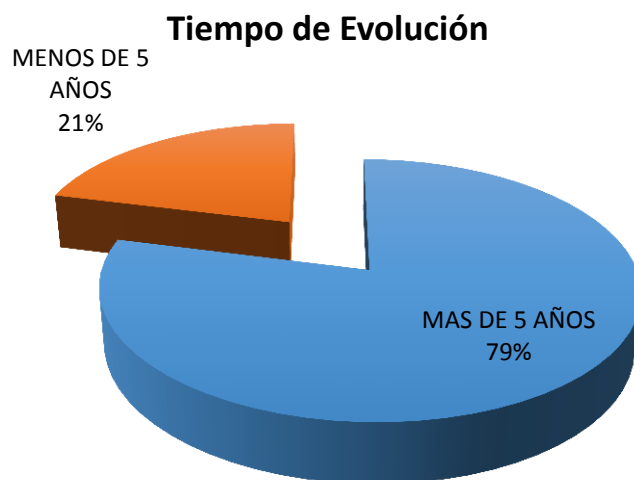


Figura 4. Distribución de los pacientes de acuerdo al tiempo de evolución

## Síntomas Gastrointestinales

La severidad de los síntomas gastrointestinales fue evaluada con la encuesta SCTC GIT 2.0 elaborado por la Universidad de los Ángeles California (UCLA) validada para población mexicana. En la figura 5 se muestra la frecuencia de la severidad de los síntomas y el total para su asociación a calidad de vida, la constipación no se considera para el puntaje total.

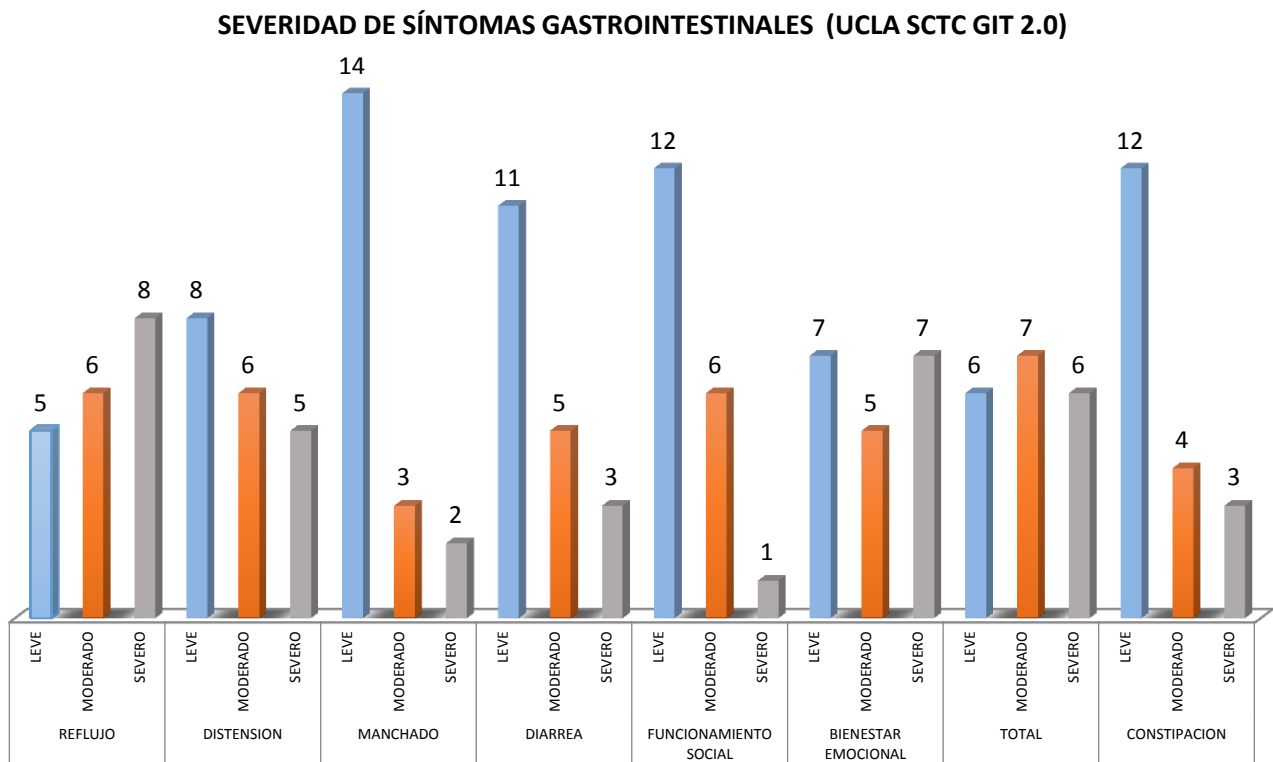


Figura 5. Severidad de síntomas Gastrointestinales



La mayoría de los pacientes presentaron síntomas severos de reflujo (42%), distensión abdominal (42%), diarrea (58%). Tal y como se representa en las figuras 6 a 8.

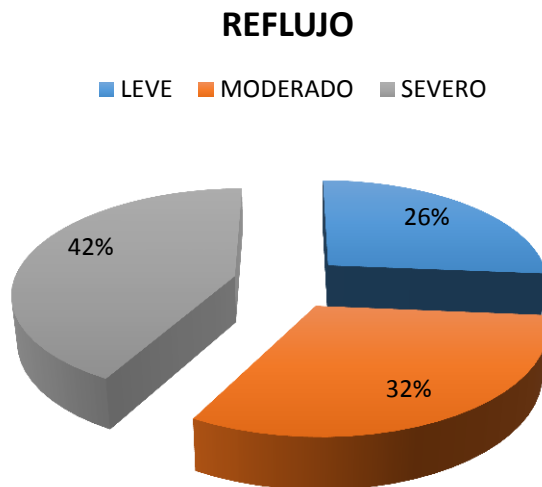


Figura 6. Distribución de la severidad del Reflujo.

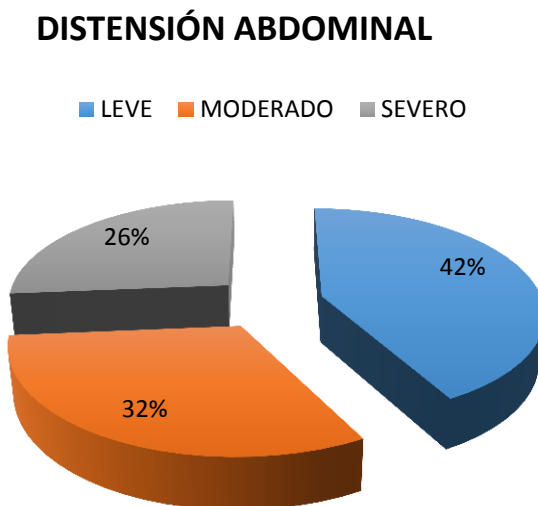


Figura 7. Distribución de la severidad del la distensión abdominal

## DIARREA

■ LEVE ■ MODERADO ■ SEVERO

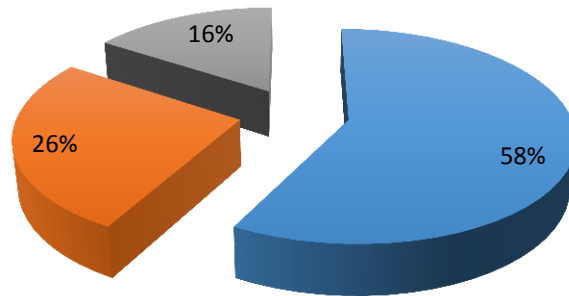


Figura 8. Distribución de la severidad de la diarrea.

En cuanto a incontinencia fecal (manchado) se presentó de manera leve en 42% de los pacientes (figura 9) y la constipación de igual manera fue más frecuente leve en 63% (figura 10).

## INCONTINENCIA FECAL

■ LEVE ■ MODERADO ■ SEVERO

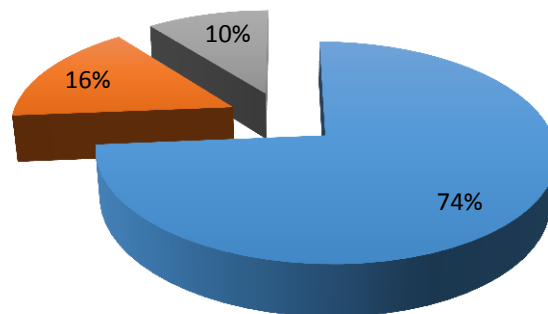


Figura 9. Distribución de la severidad de incontinencia fecal

## CONSTIPACIÓN

■ LEVE ■ MODERADO ■ SEVERO

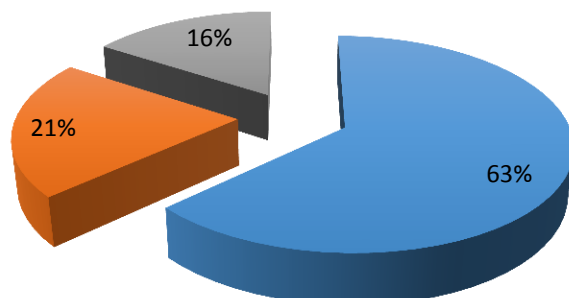


Figura 10. Distribución de la severidad de la constipación

El funcionamiento social fue afectado de manera leve en un 63% (figura 11) y el bienestar emocional se equipara un 37% con afección leve y 37% con afección severa (figura 12).

## FUNCIONAMIENTO SOCIAL

■ LEVE ■ MODERADO ■ SEVERO

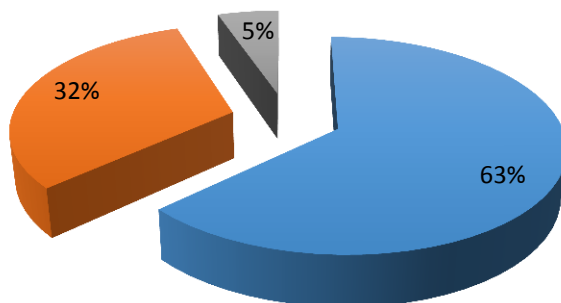


Figura 11. Distribución de la severidad de afección al funcionamiento social

### BIENESTAR EMOCIONAL

■ LEVE ■ MODERADO ■ SEVERO

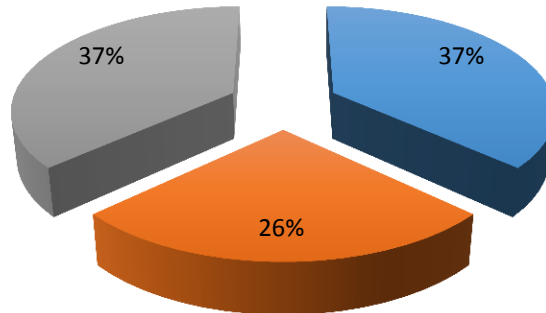


Figura 12. Distribución de la severidad de afección al bienestar emocional

La calidad de vida por el puntaje total de los síntomas gastrointestinales se ve afectada de manera moderada en la mayoría de los pacientes (37%) como podemos observar en la figura 13.

### SEVERIDAD DE SINTOMAS GASTROINTESTINALES (TOTAL)

■ LEVE ■ MODERADO ■ SEVERO

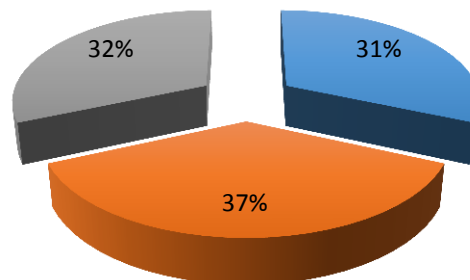


Figura 13. Distribución de la severidad en relación a la afección en la calidad de vida.

En la correlación de síntomas gastrointestinales encontramos significancia estadística entre la severidad de los síntomas como incontinencia fecal y afección al funcionamiento social de los pacientes ( $p=0.024$ ). Entre el bienestar emocional y funcionamiento social ( $p=0.019$ ). De la misma manera la severidad de los síntomas afecta significativamente la calidad de vida ( $p<0.01$ ) tal y como se muestra en la tabla 2.

<b>Tabla 2. Correlación bivariada de Síntomas Gastrointestinales por Rho de Spearman.</b>					
<b>n=19</b>					
	REFLUJO	DISTENSION	DIARREA	SOCIAL	EMOCIONAL
REFLUJO	1	,307	,179	,267	,169
DISTENSION	,307	1	,059	,313	,400
INCONTINENCIA	,143	,288	,174	,515*	,370
DIARREA	,179	,059	1	,233	,152
SOCIAL	,267	,313	,233	1	,641**
EMOCIONAL	,169	,400	,152	,641**	1
TOTAL	,582**	,585**	,608**	,665**	,533*
<b>** Correlación significativa al nivel 0.01</b>					
<b>* Correlación significativa al nivel 0.05</b>					

### Cambios Clínicos

Los hallazgos a la exploración anorrectal en los pacientes fue con mayor frecuencia disminución de tono del complejo esfinteriano en 68% (n=13), rectocele 21%(n=4), fisura anal 21% (n=4) y enfermedad hemorroidal 16% (n=3), prolapso rectal en ningún paciente. Como se observa en las figuras 14 a 18.

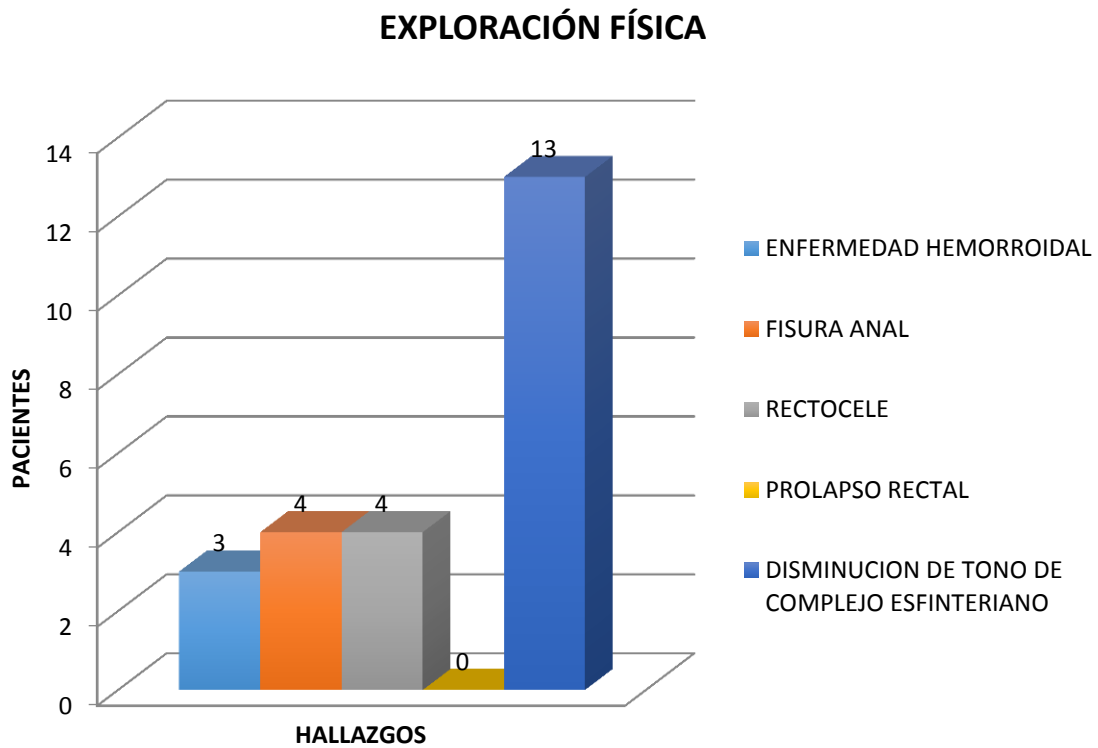


Figura 14. Hallazgos a la exploración anorrectal.

### DISMINUCIÓN DE TONO DEL COMPLEJO ESFINTERIANO

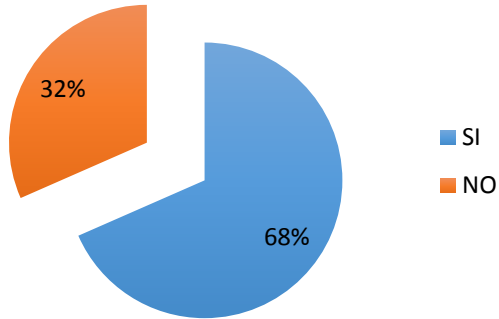


Figura 15. Frecuencia de la disminución de tono del esfínter anal

### RECTOCELE

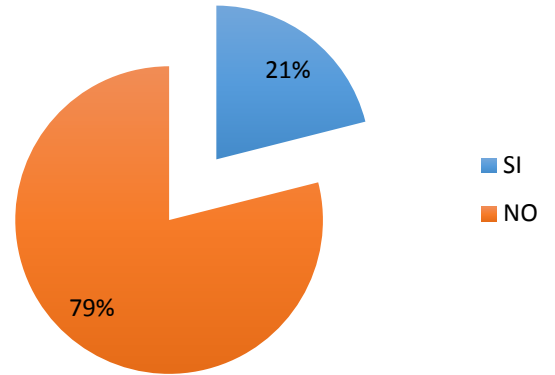


Figura 16. Frecuencia de rectocele

### FISURA ANAL

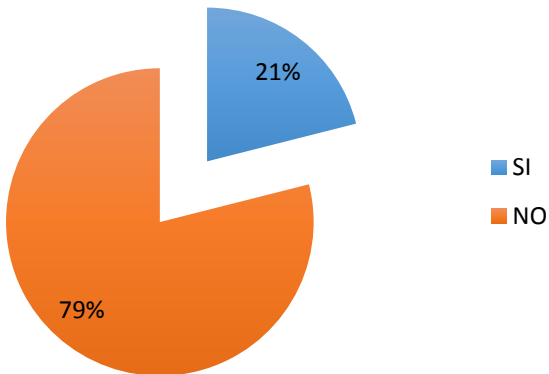


Figura 17. Frecuencia de fisura anal

### ENFERMEDAD HEMORROIDAL

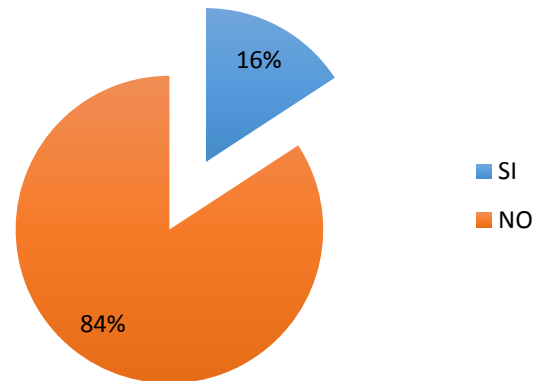


Figura 18. Frecuencia de enfermedad hemorroidal

### Hallazgos endoscópicos

A la rectosigmoidoscopia rígida el 84.2% de los pacientes (n=16) presentó un aspecto del patrón mucoso normal, de los cuales, el 43% con patrón vascular normal, 37.5% hipéremico y 18% pálido. La distensibilidad disminuida en 25%. De los pacientes con mucosa de aspecto anormal (15.8%); 66% con patrón vascular pálido y 33.3% hiperémico, en cuanto a la distensibilidad, el 100% de los pacientes con disminución de la misma representado en la figura 19 y tabla 3.

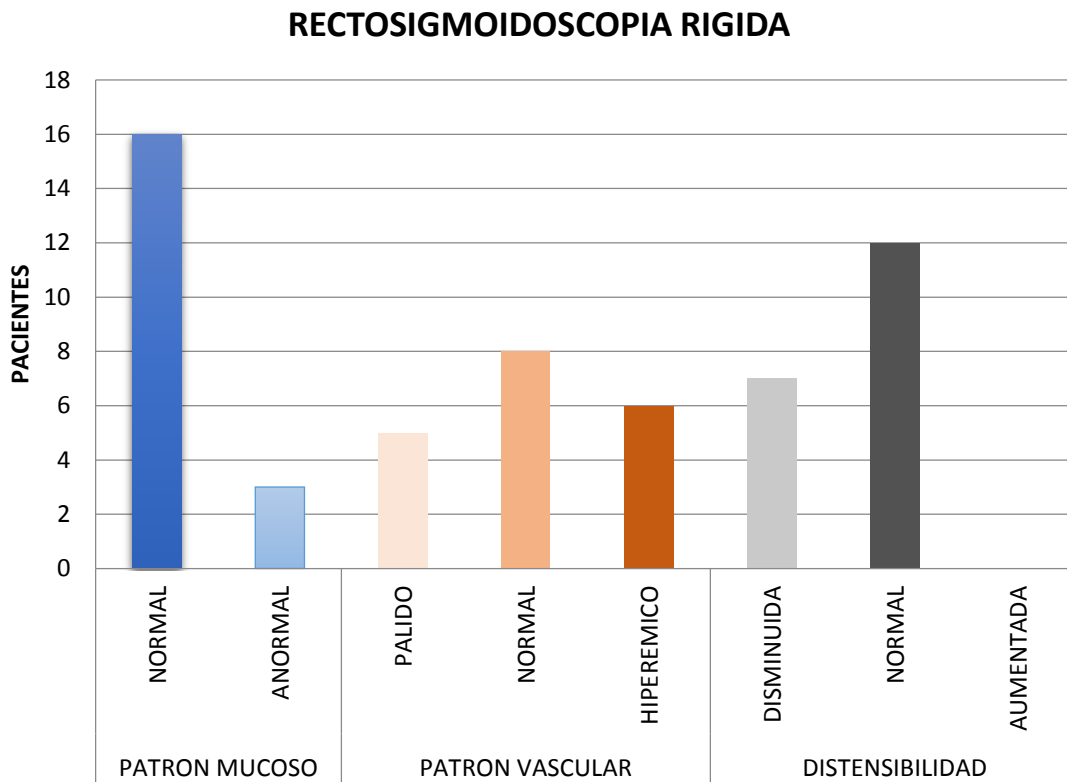


Figura 19. Distribución de los hallazgos a la Rectosigmoidoscopia.



<b>Tabla 3. Frecuencia de los hallazgos Rectosigmoidoscopia Rígida (Aspecto del patrón mucoso)</b>				
<b>MUCOSA</b>	<b>ASPECTO</b>	<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
NORMAL	VASCULAR	PALIDO	3	18,8
		NORMAL	7	43,8
		HIPEREMICO	6	37,5
	DISTENSIBILIDAD	DISMINUIDA	4	25
		NORMAL	12	75
		AUMENTADA	0	0
ANORMAL	VASCULAR	PALIDO	2	66,7
		NORMAL	0	0
		HIPEREMICO	1	33,3
	DISTENSIBILIDAD	DISMINUIDA	3	100
NORMAL		0	0	
AUMENTADA		0	0	

Encontramos que la disminución de la distensibilidad a la rectosigmoidoscopia rígida se asocia a un patrón mucoso anormal ( $p=0.011$ ), así como a alteraciones del patrón vascular ( $p= 0.034$ ). Se aprecia en la tabla 4.

<b>Tabla 4. Correlación bivariada de los hallazgos en la Rectosigmoidoscopia por Rho de Spearman.</b>		
<b>n=19</b>		
	<b>MUCOSA</b>	<b>DISTENSIBILIDAD</b>
<b>MUCOSA</b>	1,000	-,567*
<b>VASCULAR</b>	-,224	,487*
<b>DISTENSIBILIDAD</b>	-,567*	1,000
* Correlación significativa al nivel 0.05		

## Cambios fibroinflamatorios

Respecto a los hallazgos histopatológicos de las biopsias de recto, encontramos que hay inflamación en 68.4% de los pacientes (n=13), fibrosis en 47.4% (n=9), duplicación de la muscular de la mucosa en 26.3%(n=5) y datos de infección en 15.% (n=3). Representado en la tabla 5 y figura 20 donde desglosamos el tipo de inflamación y sitio de fibrosis. Se incluyen microfotografías de los principales hallazgos en las figura 21.

Tabla 5. Frecuencia de los hallazgos histopatológicos					
		n	%		
INFLAMACION	NO	6	31,6		
	SI	13	68,4	FOCAL	8 61.5
				EXTENSA	5 38.5
FIBROSIS	NO	10	52,6		
	SI	9	47,4	LÁMINAPROPIA	4 44.4
				PERICRIPTA	4 44.4
				DIFUSA	1 11.2
DUPLICACION	NO	14	73,7		
	SI	5	26,3		
INFECCION	NO	16	84,2		
	SI	3	15,8		

## BIOPSIA DE RECTO

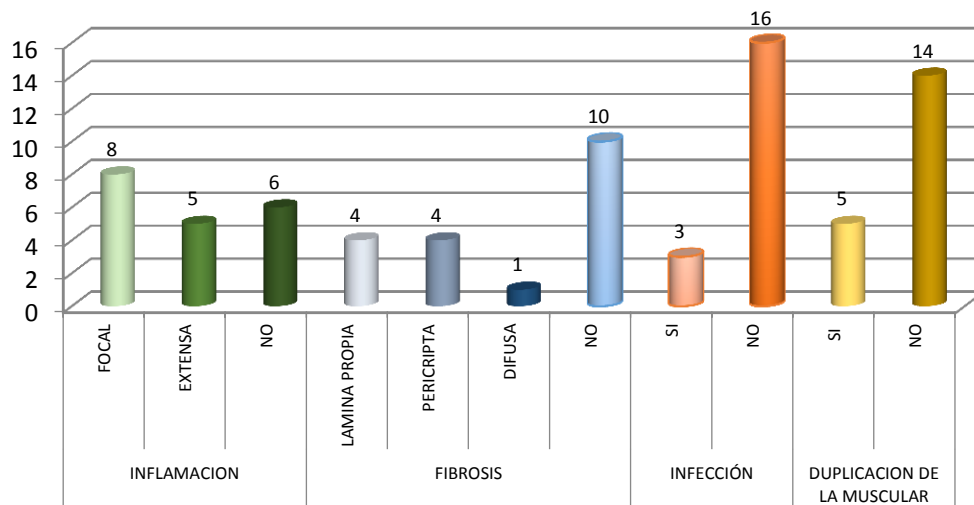


Figura 20. Distribución de los hallazgos a histopatológicos de las biopsias de recto.

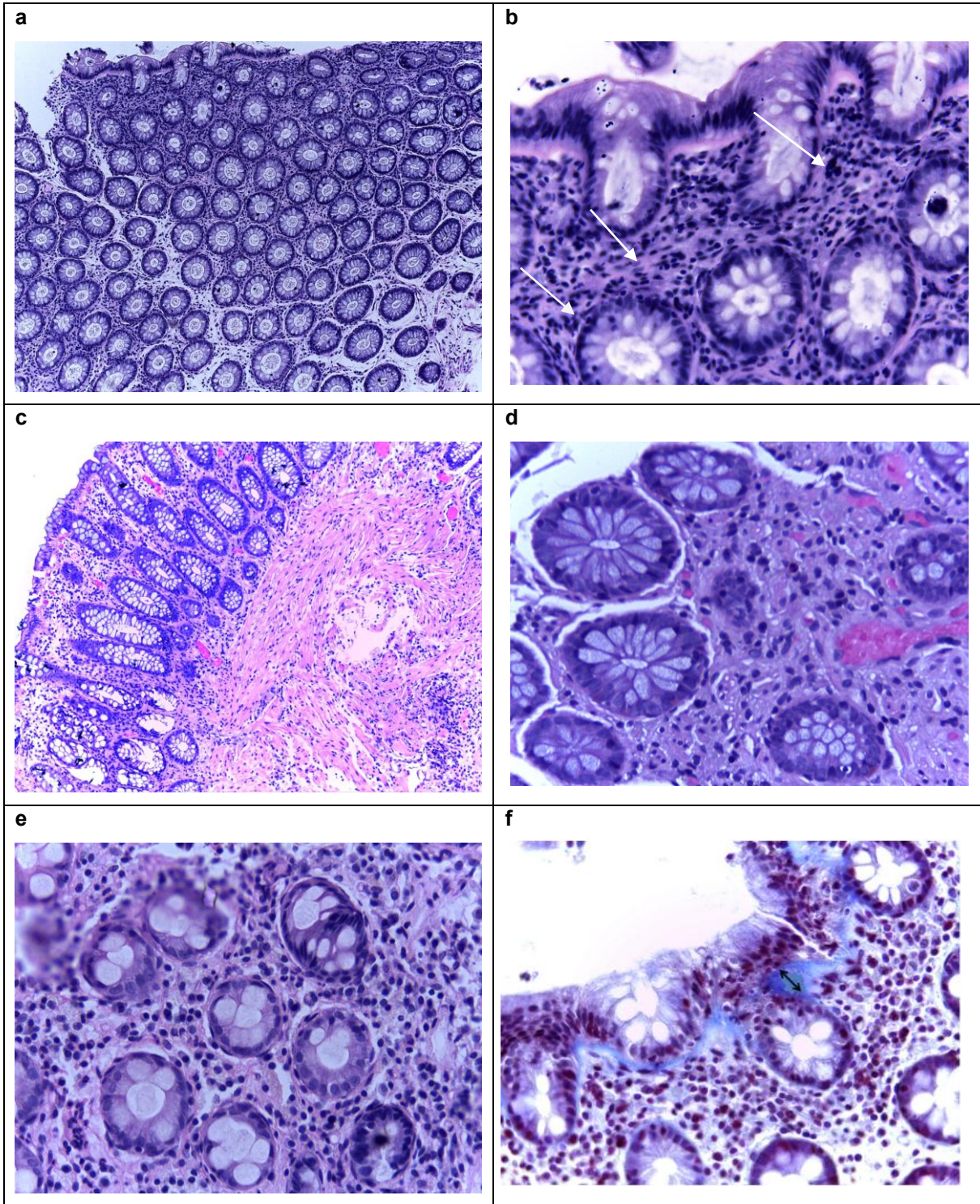


Figura 21. a) Fotomicrografía panorámica que muestra un corte oblicuo de la mucosa colónica. Son criptas redondas, regulares, equidistantes, que recuerdan “un campo de margaritas”. HE 10 x. b) Mediano aumento que muestra una lámina propia condensada, eosinófila (flechas) con incremento leve del infiltrado. Las criptas conservan su aspecto. (HE 40 x). c) A menor aumento la lámina propia ensanchada con incremento de infiltrado. Lo más llamativo es el ensanchamiento de la muscular de la mucosa, que se acompaña de infiltrado inflamatorio. (HE 20 x). d) Un mayor grado de fibrosis en la lámina propia. (HE 40 x). e) Fibrosis pericripta leve, difusa, acompaña de infiltrado que mezcla mono y polimorfonucleares, compatible con origen infeccioso (bacteriano) ( HE 40 x). f) banda fibrosa, subepitelial, homogénea de espesor promedio de 23 micras de espesor. En la lámina propia circundante hay incremento leve de infiltrado compuesto de linfocitos, células plasmáticas, con linfocitosis intraepitelial. (Masson 40 x) Cortesía Dr. Pablo Ramírez Mendoza

### Cambios en la Microbiota.

En cuanto al desarrollo de microbiota en los cultivos realizados de mucosa rectal (figura 22), se encontró solo 32%(n= 6) de los pacientes con crecimiento normal (moderado) y disbiosis o alteración de la flora normal en el resto de los pacientes (68%) de los cuáles 47% con desarrollo escaso, 16% sin desarrollo y 5% abundante; lo cual se representa en la figura 23.



Figura 22. Distribución del desarrollo de la microbiota en cultivo de biopsia de mucosa rectal.

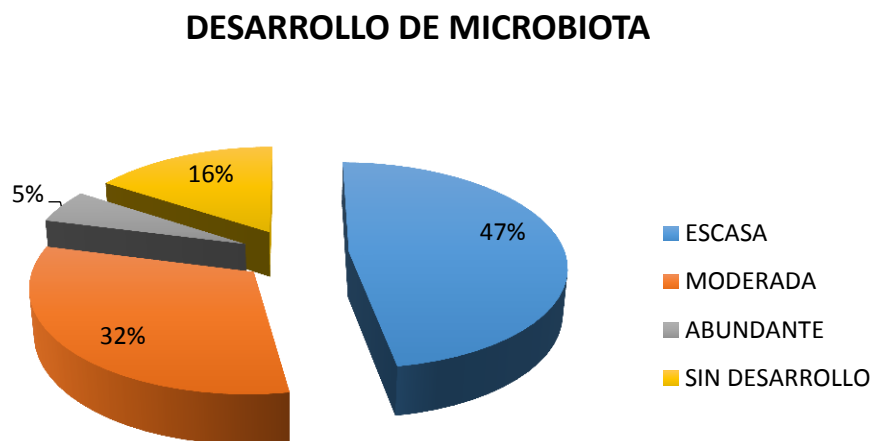


Figura 23. Distribución del desarrollo de la microbiota en cultivo de biopsia de mucosa rectal.

En la correlación de variables se encontró significancia estadística entre la presencia de rectocele y constipación ( $p= 0.044$ ) así como rectocele asociado a enfermedad hemorroidal ( $p=0.36$ ). La severidad de afección en calidad de vida relacionada a la presencia de inflamación en la biopsia de recto ( $p=0.013$ ). En cuanto al desarrollo de microbiota, no encontramos correlación con la severidad de los síntomas. (Tabla 6)

**Tabla 6. Correlación bilateral por Rho de Spearman.**

n=19

	ESFINTER	HEMORROIDES	FISURA	RECTOCELE	MUCOSA	VASCULAR	DISTENSIBILIDAD	MICROBIOTA	INFLAMACION	FIBROSIS	INFECCION	DUPLICACION
TIPO	,036	-,167	,231	-,286	,122	,020	-,288	-,197	,263	-,156	,122	-,391
REFLUJO	,067	-,313	,153	-,280	,085	,115	-,236	-,072	-,245	-,145	-,313	,094
DISTENSION	,176	,084	,113	,113	,084	-,058	-,159	,317	-,408	-,072	-,112	-,023
MANCHADO	,401	-,256	,031	-,305	,034	-,254	-,052	,282	-,120	,199	-,256	-,113
DIARREA	,093	-,357	-,106	,000	-,119	-,278	-,180	,380	-,373	-,260	-,119	-,295
SOCIAL	,293	-,326	-,139	-,139	-,047	,032	-,059	-,057	-,451	-,307	-,326	,013
EMOCIONAL	,396	,000	,000	,150	,000	-,071	-,127	,416	-,396	-,368	-,336	-,139
TOTAL	,257	-,456*	,089	-,076	-,057	-,139	-,215	,247	-,559*	-,281	-,271	-,094
CONSTIPACION	,229	,384	,055	,467*	-,322	,223	,383	,440	,313	-,011	,031	,140
ESFINTER	1	-,327	,351	,073	,294	,110	-,284	-,011	,026	-,263	-,637**	-,108
HEMORROIDES	-,327	1	-,224	,484*	-,188	,112	,331	,185	-,016	,167	,208	,397
FISURA	,351	-,224	1	-,267	,130	,100	-,141	-,127	,073	-,231	-,224	-,015
RECTOCELE	,073	,484*	-,267	1	-,224	,251	,127	,267	,073	-,231	,130	-,015
MUCOSA	,294	-,188	,130	-,224	1	-,224	-,567*	-,128	,294	,167	-,188	,069
VASCULAR	,110	,112	,100	,251	-,224	1	,487*	-,321	,242	-,389	-,056	,070
DISTENSIBILIDAD	-,284	,331	-,141	,127	-,567*	,487*	1	,107	,185	-,150	,031	,209
MICROBIOTA	-,011	,185	-,127	,267	-,128	-,321	,107	1	,067	,041	,142	-,082
INFLAMACION	,026	-,016	,073	,073	,294	,242	,185	,067	1	,191	,294	,149
FIBROSIS	-,263	,167	-,231	-,231	,167	-,389	-,150	,041	,191	1	,456*	,391
INFECCION	-,637**	,208	-,224	,130	-,188	-,056	,031	,142	,294	,456*	1	,069
DUPLICACION	-,108	,397	-,015	-,015	,069	,070	,209	-,082	,149	,391	,069	1

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

## DISCUSIÓN

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad crónica autoinmune; caracterizada por un severo y progresivo proceso fibrótico que afecta la piel y órganos internos. El tracto gastrointestinal está involucrado en un 90% de los pacientes, siendo la dismotilidad la patología que mayormente contribuye a los síntomas gastrointestinales, los cuáles se asocian a disminución de la calidad de vida<sup>48</sup>.

La estasis intestinal secundaria a dismotilidad predispone a sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) presente hasta en 50% de los pacientes con ES contribuyendo substancialmente a los síntomas intestinales.

En nuestro estudio, los síntomas predominantes fueron reflujo severo en 42% de los pacientes, distensión abdominal (42%), diarrea (58%), incontinencia (74%) leves. con afección moderada en el bienestar emocional y leve en funcionamiento social, y un impacto significativo en la calidad de vida ( $p= 0.02$ ).

La dismotilidad colónica conlleva a constipación que puede ser tan severa como para causar impactación fecal e incluso perforación requiriendo tratamiento quirúrgico urgente<sup>50</sup>. La constipación se presentó de manera leve en 63% de los casos, y fue asociada a rectocele ( $p=0.044$ ).

La afección anorectal reportada en la literatura oscila entre 50 a 70%, siendo los síntomas predominantes impactación fecal, constipación, incontinencia fecal, tenesmo o dolor a la defecación<sup>51</sup>.

La incontinencia fecal afecta hasta 40% de los pacientes y puede ser secundaria a constipación por rebozamiento, prolapso rectal, disfunción del esfínter anal interno, y disminución de la complianza y capacidad rectal. El 74% de nuestros pacientes presentaron incontinencia fecal leve, 16% moderada y 10% severa.

El músculo liso del esfínter anal interno (EAI) determina el tono basal y contribuye al 80% de la presión anal en reposo. La disfunción del EAI secundario a secundaria a neuropatía y miopatía se considera la primera causa de incontinencia fecal, secundario a fibrosis y depósito excesivo de colágeno<sup>52</sup>.

El 68% del grupo de estudio presentó disminución de tono del complejo esfinteriano, por lo que es imprescindible determinar si existe alteración estructural o nerviosa por medio de herramientas adicionales tales como manometría anorrectal y electromiografía.

De acuerdo con Richard y cols, en un estudio de 81 pacientes, 27% con incontinencia fecal, de los cuales 14.8% de moderada a severa, asociada a SIBO (OR = 2.97, 95% CI: 1.06, 8.27), constipación (OR = 3.64, 95% CI: 1.61, 8.27, P = 0.002) e incontinencia urinaria (OR = 2.45, 95% CI: 1.14, 5.27)<sup>53</sup>.

Los mecanismos patogénicos de la disfunción gastrointestinal y alteraciones estructurales en ES son vasculopatía fibroproliferativa, disfunción inmune y fibrosis. De acuerdo a Johnson y cols, depósitos de colágeno en la pared intestinal aumentan la rigidez del músculo afectando la contractilidad y potenciando la fibrosis<sup>49</sup>. Los cambios histopatológicos fueron inflamación en 68.4% de los pacientes de los cuáles dos terceras partes fue focal. La fibrosis se presentó en 47% de los casos involucrando lamina propia en 44%, pericripta 44% y difusa únicamente en el 11%. Datos de infección caracterizado por infiltrado de polimorfonucleares en 15% de las muestras. Como dato relevante encontramos duplicación de la muscular de la mucosa, hallazgo que no se ha reportado en pacientes con ES ya que se ha considerado característico de colitis colagenosa.

Las investigaciones del papel de la disbiosis en la ES son escasas, Volkman y cols reportaron recientemente que la ES puede estar asociada a alteración en la composición de la microbiota intestinal y a los síntomas gastrointestinales de la enfermedad. Los autores han demostrado diferencias significativas en las comunidades microbianas de la mucosa cecal y sigmoidea en pacientes con ES comparados con controles sanos. Los pacientes con ES presentan niveles significativamente menores de flora comensal. Lo cual demuestra que la disbiosis de la microbiota perpetua las alteraciones inmunológicas que contribuyen a las manifestaciones clínicas de la ES<sup>54</sup>.

En nuestro estudio, se utilizó una medición cualitativa de la microbiota normal, encontrando que hay una alteración en el desarrollo en 68% de los pacientes, siendo escasa en la mitad de los sujetos, sin embargo no se relaciona con la severidad de los síntomas.



## CONCLUSIÓN

La caracterización clínica, endoscópica, histopatológica y microbiológica es un campo de investigación en pacientes con esclerosis sistémica ya que la afección gastrointestinal es alta, teniendo en cuenta que dichos síntomas afectan significativamente la calidad de vida, se propone identificar de forma temprana las manifestaciones anorrectales y colónicas para establecer un manejo multidisciplinario, que si bien no detendrá la historia natural de la enfermedad, sí podemos intervenir para retrasarla.

En el estudio realizado en Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza de pacientes con Esclerosis Sistémica y sobrecrecimiento bacteriano, los cambios clínicos principales fueron reflujo severo e incontinencia fecal leve, con impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Los hallazgos histopatológicos son inflamación, fibrosis y duplicación de la muscular de la mucosa, que en este grupo de pacientes no se asociaron al tiempo de evolución ni al tipo de enfermedad, sin embargo, la presencia de inflamación en la biopsia de recto fue asociada a la severidad de afección en la calidad de vida.

Cabe destacar que hubo nulo o escaso desarrollo de microbiota normal en la mayoría de los cultivos lo cual no se correlacionó con la severidad de síntomas, sin embargo se necesita realizar análisis por PCR con el fin de cuantificar y diferenciar colonias de microbiota.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mehra S, Walker j, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 2013;12:340–354.
2. Hinchcliff M, Varga J. Systemic Sclerosis/Scleroderma: A treatable multisystem disease. *Am Fam Physician* 2008; 78:961-8.
3. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet Ch, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(4):223-35.
4. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24:165–170.
5. Garza-Rodríguez V, Villarreal Alarcón MA, Ocampo-Candiani J. Etiopatogenia y tratamiento de la esclerodermia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(5):50-7
6. Thoua NM, Bunce C, Brough G, Forbes A, Emmanuel AV, Denton CP. Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1770-1775.
7. Schmeiser T, Saar P, Jin D, Noethe M, Müller A, Soydan N, Hardt PD, Jaeger C, Distler O, Roeb E, Bretzel RG, Müller- Ladner U. Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 2471-2478.
8. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 22-29.
9. Xin-Ping Tian, Xuan Zhang. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol* 2013 November 7; 19(41): 7062-7068.

10. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, Ghattas L, Gabrielli A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (3 Suppl. 29):S15–8.
11. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 29–39.
12. Poirier TJ, Rankin GB. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic scleroderma based on a review of 364 cases. *Am J Gastroenterol* 1972; 58: 30–44.
13. Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 797–823.
14. Steen V, Medsger T. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437–44.
15. Greydanus MP, Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis. *Gastroenterology*. 1989; 96:110–5.
16. Dessein PH, Joffe B, Metz RM, Millar DL, Lawson M, Stanwix AE. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. *Am J Med*. 1992; 93:143–50.
17. Lock G, Straub RH, Zeuner M, et al. Association of autonomic nervous dysfunction and esophageal dysmotility in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1998; 25:1330–5.
18. Cerinic MM, Generini S, Pignone A, Casale R: The nervous system in systemic sclerosis (scleroderma). Clinical features and pathogenetic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22:879-892.
19. Iovino P, Valentini G, Ciacci C, De Luca A, Tremolaterra F, Sabbatini F, Tirri E, Mazzacca G: Proximal stomach function in systemic sclerosis: relationship with autonomic nerve function. *Dig Dis Sci* 2001; 46:723-730.
20. Lock G, Straub RH, Zeuner M, Antoniou E, Holstege A, Scholmerich J, Lang B: Association of autonomic nervous dysfunction and esophageal dysmotility in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25:1330-1335.

21. Malandrini A, Selvi E, Villanova M, Berti G, Sabadini L, Salvadori C, Gambelli S, De Stefano R, Vernillo R, Marcolongo R, et al.: Autonomic nervous system and smooth muscle cell involvement in systemic sclerosis: ultrastructural study of 3 cases. *J Rheumatol* 2000; 27:1203-1206.
22. Straub RH, Zeuner M, Lock G, Rath H, Hein R, Scholmerich J, Lang B: Autonomic and sensorimotor neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1996; 23:87-92.
23. Eaker EY, Kuldau JG, Verne GN, Ross SO, Sallustio JE. Myenteric neuronal antibodies in scleroderma – passive transfer evokes alterations in intestinal myoelectric activity in a rat model. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 551–6.
24. Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors M, et al. Bacterial Populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1327-1331.
25. Gough A, Andrews D, Bacon PA, Emery P. Evidence of omeprazole induced small bowel bacterial overgrowth in patients with scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 976–7.
26. Cobden I, Axon AT, Ghoneim AT, McGoldrick J, Rowell NR. Small intestinal bacterial growth in systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5:37–42.
27. Kaye SA, Lim SG, Taylor M, Patel S, Gillespie S, Black CM. Small bowel bacterial overgrowth in systemic sclerosis: detection using direct and indirect methods and treatment outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34:265–9.
28. De Simone C, Ciardi A, Grassi A. Effect of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus* on gut mucosa peripheral blood B lymphocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992; 14:331-40.
29. Quigley EM. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders - infections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 735-48.
30. Corazza G, Sorge M, Strocchi A, Gasbarrini G. Glucose-H<sub>2</sub> breath test for small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990; 98:253–4.

31. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a frame-work for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004; 292:852–8.
32. Forbes A, Marie I, Patterson K. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Reumatology* 2008; 48(3): 36-39
33. Ian Lindsey, Chip R. Farmer, F.R.A.C.S., Ian G. Cunningham. Subtotal Colectomy and Cecosigmoid Anastomosis for Colonic Systemic Sclerosis. Report of a Case and Review of the Literature. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1706-1711.
34. Rossen N, Fuentes S, Boonstra K, D’Haens G et al. The Mucosa-associated Microbiota of PSC Patients is Characterized by Low Diversity and Low Abundance of Uncultured Clostridiales II. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015; 342–348
35. Nadja B, Bryrup T, Allin K, Nielsen T, Hansen T and Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Medicine* 2016; 8(52):1-11
36. Suchita Panda, Ismail El khader, Francesc Casellas, Josefa López Vivancos, Montserrat García Cors, Alba Santiago, Silvia Cuenca, Francisco Guarner, Chaysavanh Manichanh. Short-Term Effect of Antibiotics on Human Gut Microbiota. *PLOS ONE* 9(4):e95476
37. Frech TM, Khanna D, Maranian P, Frech EJ, Sawitzke AD, Murtauhg MA. Probiotics for the treatment of systemic sclerosis-associated gastrointestinal bloating/distension. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29 (Suppl 65) S22-S25.
38. Scherezenmeir J, De verse M. Probiotics, and synbiotics-5: approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 361S-64S.
39. Scott R. Steele, Tracy L. Hull, Thomas E. Read, Theodore J. Saclarides, MD, Anthony J. Senagore. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 3º Edición 2016. 2;29.
40. McFarland L, Bernasconi P. *Saccharomyces boulardii*: a review of an innovative biotherapeutic agent». *Microb Ecol Health Dis* 1993; 6:157–71

41. Pothoulakis C. Anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(8): 826–833.
42. Lee SK, Kim YW, Chi SG, Joo YS, Kim HJ. The Effect of *Saccharomyces boulardii* on Human Colon Cells and Inflammation in Rats with Trinitrobenzene Sulfonic Acid-Induced Colitis. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(2):255-63.
43. Consoli ML, da Silva RS, Nicoli JR, Bruña-Romero O, da Silva RG, de Vasconcelos Generoso S, Correia MI. Randomized Clinical Trial: Impact of Oral Administration of *Saccharomyces boulardii* on Gene Expression of Intestinal Cytokines in Patients Undergoing Colon Resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015 pii: 0148607115584387.
44. Ian M Carroll, Young-Hyo Chang, Jiwon Park, R Balfour Sartor, Yehuda Ringel. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Pathogens* 2010, 2:19
45. Van Den Hoogen Et Al. 2013 Classification Criteria For Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013; 72(11):1747-55.
46. Khanna D, Hays RD, Maranian P et al. Reliability and validity of the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1257-63.
47. LeRoy E, Medsger T. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573–6.
48. Kumar S, Singh J, Rattan S, Cohen S and Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 (2) 102-113.
49. Johnson LA, Rodansky ES, Sauder KL, et al. Matrix stiffness corresponding to strictured bowel induces a fibrogenic response in human colonic fibroblasts. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 891–903.
50. Genevieve G, Murray B. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin N Am* 41 2015: 459–473
51. Savarino E, Furnari M, Bortoli N, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis . *Presse Med*. 2014; 43: e279–e291

52. Jaovisidha K, Csuka E, Urias A. and Konrad H. Soergel. Severe Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: Report of Five Cases and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004. 34:689-702.
53. Richard N, Hudson M, Gyger G, Baron M, Sutton E, Khalidi N, et al. Clinical correlates of faecal incontinence in systemic sclerosis: identifying therapeutic avenues. *Rheumatology*. 2016(24):441
54. Volkmann ER, Chang YL, Barroso N, et al. Association of systemic sclerosis with a unique colonic microbial consortium. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1483–92.

## **ANEXOS:**

### **Anexo 1: Cuestionario UCLA SCTC GIT 2.0 (Severidad de Síntomas Gastrointestinales)**

## **CUESTIONARIO UCLA SCTC GIT 2.0**

### **CORRESPONDENCE TO:**

**Dinesh Khanna, MD, MS**  
Marvin and Betty Danto Research Professor  
Associate Professor of Medicine  
Director, University of Michigan Scleroderma Program  
Division of Rheumatology/Dept. of Internal Medicine  
24 Frank Lloyd Wright Drive  
Lobby M, Suite 2500, SPC 5753  
P.O. Box 481  
Ann Arbor, MI 48106  
Phone: (734) 763-3110  
Fax: (734) 763-5761  
E-mail : khannad@med.umich.edu



ID: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Las siguientes preguntas tratan sobre sus síntomas gastrointestinales (intestino, sistema gastrointestinal) y sobre cómo han afectado a su vida durante los últimos 7 días. Responda a cada pregunta seleccionando la respuesta según se indica. Si no está seguro sobre cómo responder una pregunta, dé la mejor respuesta que pueda.

	Durante los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia...	(MARQUE UNA RESPUESTA PARA CADA PREGUNTA)				1/8= 0.125 2/8= 0.25 3/8= 0.35 4/8= 0.5 5/8= 0.625 6/8= 0.75 7/8= 0.875 8/8= 1.0 9/8= 1.125 10/8= 1.25 11/8= 1.375 12/8= 1.5 13/8= 1.625 14/8= 1.75 15/8= 1.875 16/8= 2.0 17/8= 2.125 18/8= 2.25 19/8= 2.375 20/8= 2.5 21/8= 2.625 22/8= 2.75 23/8= 2.875 24/8= 3.0  SCORE R=
		Ningún día <sup>0</sup>	1-2 días <sup>1</sup>	3-4 días <sup>2</sup>	5-7 días <sup>3</sup>	
REFLUJO	1. ... tuvo dificultad para tragar alimentos sólidos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	2. ... tuvo una sensación desagradable de escozor o ardor en el pecho (ardor de estómago)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	3. ... sintió que un líquido amargo o agrio subía desde su estómago a la boca (reflujo ácido)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	4. ... tuvo ardor de estómago al comer alimentos "ácidos", como tomates y naranjas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	5. ... regurgitó (vomitó o devolvió pequeñas cantidades de comida que ya había ingerido)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	6. ... durmió en posición "elevada" o con el cuerpo en "forma de L"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. ... tuvo ganas de vomitar o devolver?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. ... vomitó o devolvió?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

HINGHAZÓN	9. ... se sintió hinchado/a (sensación de gas o aire en el vientre)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/4= 0.25 2/4= 0.5 3/4= 0.75 4/4= 1.0 5/4= 1.25 6/4= 1.5 7/4= 1.75 8/4= 2.0 9/4= 2.25 10/4= 2.5 11/4= 2.75 12/4= 3.0  SCORE D=
	10. ... notó que se le hinchaba el vientre, en ocasiones teniendo que desabrocharse el cinturón, pantalón o camisa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	11. ... se sintió lleno/a después de comer poca comida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	12. ... expulsó excesivos gases o flatulencias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

MAN-CHARSE	13. ... ensució por accidente su ropa interior antes de poder llegar al baño?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1/3= 1.0 2/3= 2.0 3/3= 3.0  SCORE S=
------------	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--

		(MARQUE UNA RESPUESTA PARA CADA PREGUNTA)				
		Ningún día <sup>0</sup>	1-2 días <sup>1</sup>	3-4 días <sup>2</sup>	5-7 días <sup>3</sup>	
DIARREA	Durante los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia...					
	14. ... defecó heces sueltas (diarrea)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Durante los últimos 7 días, ha notado que sus deposiciones se están volviendo...	(MARQUE UNA RESPUESTA PARA CADA PREGUNTA)				1/0= 0.5 2/0= 1.0 3/0= 1.5 4/0= 2.0
		Si <sup>1</sup>	No <sup>0</sup>		SCORE D=	
15. ... líquidas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

		(MARQUE UNA RESPUESTA PARA CADA PREGUNTA)				
		Ningún día <sup>0</sup>	1-2 días <sup>1</sup>	3-4 días <sup>2</sup>	5-7 días <sup>3</sup>	
FUNCIONAMIENTO SOCIAL	Durante los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia interfirió lo siguiente en sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?					1/6= 0.16 2/6= 0.33 3/6= 0.5 4/6= 0.66 5/6= 0.83 6/6= 1.0 7/6= 1.16 8/6= 1.33 9/6= 1.5 10/6= 1.66 11/6= 1.83 12/6= 2.0 13/6= 2.16 14/6= 2.33 15/6= 2.5 16/6= 2.66 17/6= 2.83 18/6= 3.0
	16. ... Náuseas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	17. ... Vómitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	18. ... Dolor sordo o agudo en el abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	19. ... Diarrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	20. ... Preocupación por ensuciar sin querer la ropa interior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SCORE SF=
	21. ... Sensación de hinchazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Durante los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia...		(MARQUE UNA RESPUESTA PARA CADA PREGUNTA)				1/0= 0.11 2/0= 0.22 3/0= 0.33 4/0= 0.44 5/0= 0.55 6/0= 0.66 7/0= 0.77 8/0= 0.88 9/0= 1.0 10/0= 1.11 11/0= 1.22 12/0= 1.33 13/0= 1.44 14/0= 1.55 15/0= 1.66 16/0= 1.77 17/0= 1.88 18/0= 2.00 19/0= 2.11 20/0= 2.22 21/0= 2.33 22/0= 2.44 23/0= 2.55 24/0= 2.66 25/0= 2.77 26/0= 2.88 27/0= 3.0 SCORE EWB=
		Ningún día <sup>0</sup>	1-2 días <sup>1</sup>	3-4 días <sup>2</sup>	5-7 días <sup>3</sup>	
22.	... se sintió preocupado/a o inquieto/a sobre sus problemas intestinales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
23.	... se sintió avergonzado/a debido a sus síntomas intestinales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
24.	... tuvo problemas con sus relaciones sexuales debido a sus síntomas intestinales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
25.	... temía no encontrar un baño?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
26.	... se sintió deprimido/a o desanimado/a debido a sus síntomas intestinales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
27.	... evitó o retrasó viajar debido a sus síntomas intestinales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
28.	... se sintió enfadado/a o frustrado/a como consecuencia de sus síntomas intestinales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
29.	... tuvo problemas de sueño como consecuencia de sus síntomas intestinales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
30.	... creyó que el estrés o la tensión emocional empeoran sus síntomas intestinales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

BIENESTAR EMOCIONAL

<b>ESTREÑIMIENTO</b>	Durante los últimos 7 días, ha notado que sus deposiciones se están volviendo...		(MARQUE UNA RESPUESTA PARA CADA PREGUNTA)				
			Sí <sup>1</sup>		No <sup>0</sup>		
	31.	... más duras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	Durante los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia ...		(MARQUE UNA RESPUESTA PARA CADA PREGUNTA)				1/4n 0.25 2/4n 0.50 3/4n 0.75 4/4n 1.0 5/4n 1.25 6/4n 1.50 7/4n 1.75 8/4n 2.0 9/4n 2.25 10/4n 2.5 SCORE C <sub>n</sub>
			Ningún día <sup>0</sup>	1-2 días <sup>1</sup>	3-4 días <sup>2</sup>	5-7 días <sup>3</sup>	
32.	... estuvo estreñido/a o no pudo vaciar el intestino?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
33.	... defecó heces duras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
34.	... le dolió al defecar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

*Muchas gracias por rellenar este cuestionario*

*To be completed by the physician*

TOTAL SCORE=	Reflux	_____
	+ Distention /Bloating	_____
	+ Fecal Soilage	_____
	+ Diarrhea	_____
	+ Social functioning	_____
	+ Emotional well-being	_____
<b>TOTAL SCORE=</b>	<b>( _____ ) /8=</b>	<b>_____</b>

**REMEMBER: CONSTIPATION SCORE IS NOT INCLUDED IN CALCULATION OF TOTAL SCORE**

*C=Constipation; D=Diarrhea; D/B=Distention/Bloating; EM=Emotional well-being; R=Reflux; SF=Social functioning; S=Fecal soilage*

## Severidad de síntomas Gastrointestinales UCLA SCTC GIT 2.0

ESCALA	LEVE	MODERADO	SEVERO
REFLUJO	0.00-0.49	0.50-1.00	1.01-3.00
DISTENSIÓN	0.00-1.00	1.01-1.60	1.01-3.00
DIARREA	0.00-0.49	0.50-1.00	1.01-2.00
CONSTIPACIÓN	0.00-0.49	0.50-1.00	1.01-3.00
MANCHADO	0.00-1.00	1.01-2.00	2.01-2.50
BIENESTAR EMOCIONAL	0.00-0.49	0.50-1.00	1.01-3.00
FUNCIONAMIENTO SOCIAL	0.00-0.49	0.50-1.00	1.01-3.00
TOTAL	0.00-0.49	0.50-1.00	1.01-3.00

### Anexo 3: Hoja de recolección de datos

Id	Nombre	Afiliación

Teléfono	Fecha de nacimiento	Edad	Sexo	Inicio de síntomas ES	Evolución

Limitada	Difusa	Localizada	Comorbilidades

<b>Grado de severidad GI</b>				
<b>UCLA SCTC GIT 2.0</b> <b>Total:</b> <b>Puntaje:</b>	Síntoma	Leve	Moderado	Severo
	Reflujo Distensión Manchado Diarrea Funcionamiento social Bienestar emocional Constipación:			
<b>Exploración Física</b>			Si	No
	Enfermedad Hemorroidal Fisura Anal Rectocele Prolapso Rectal Disminución de tono esfínter anal			
<b>Rectosigmoidoscopia Flexible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón mucoso</li> <li>• Patrón Vascular</li> <li>• Distensibilidad</li> </ul>			
<b>Cultivo Microbiota Normal</b>  <b>Patógenos:</b>	Escaso/ Moderado/ Abundante			
<b>Biopsia</b>	Inflamación Si (Focal) (Extensa) / No Fibrosis Si (Lamina propia) (Pericripta) /No Infección Si /No Otros:			

