



Recibido: 05 de Noviembre 2023 / Aceptado: 01 de Diciembre 2023 / Publicado: 13 de Diciembre 2023

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación Original

CAPÍTULO 7

ACALASIA

Moncayo C., Gaibor C., Bajaña R., Zambrano E.
DOI: 10.55204/pmea.40.c126

Carmen Concepción Moncayo Valencia 0000-0001-9959-8732

Universidad de Guayaquil, Av. Delta S/N y Av. Kennedy, Guayaquil, Guayas, Ecuador
carmen.moncayov@ug.edu.ec

Consuelo Isamar Gaibor Barahona 0000-0003-2348-2252

Centro Médico Medilink Babahoyo, Av. 5 de Junio e/ Av. 9 de Noviembre y Ricaurte,
Babahoyo, Los Ríos, Ecuador
consugb25@gmail.com

Roberto David Bajaña León 0000-0002-3483-1326

Clínica OHS, Av. Las Aguas, Mz. 159, Urdesa, Guayaquil, Guayas, Ecuador
dr.davidbajana@outlook.com

Edward Vladimir Zambrano Ortega 0000-0003-0607-6279

Novamedic, Vía Perimetral C.C. Mall El Fortín - Subsuelo Local 11-21 Av. Modesto Chávez
Franco Km. 25, Guayaquil, Guayas, Ecuador
zambranooedwardv@gmail.com

Resumen

La acalasia es un trastorno primario de la motilidad del esófago que ha sido reportada en la literatura como una enfermedad rara. El dilema clínico actual se debe principalmente a su patogenia poco esclarecida. Numerosos estudios heterogéneos han demostrado que esta afección es causada por la neurodegeneración del esfínter esofágico inferior, cuyos factores precipitantes son: anomalías genéticas, infección viral, así como inflamación e inmunidad. Aunque el diagnóstico es eminentemente clínico, dicho método no es suficiente para distinguirla de otras enfermedades esofágicas; por lo que se debe confirmar con otras pruebas diagnósticas, como endoscopia digestiva, estudio radiológico contrastado y manometría. Actualmente se utiliza tecnologías avanzadas de alta resolución que ayudan a predecir el resultado o seleccionar procedimientos terapéuticos más apropiados. El manejo de esta afección consiste principalmente en mejorar el flujo de salida esofágico para proporcionar alivio sintomático a los pacientes. Las opciones de tratamiento más efectivas incluyen la dilatación neumática, la miotomía de Heller y la miotomía endoscópica peroral (POEM); esta última destaca cada vez más como la terapéutica de elección para muchos pacientes.

Palabras clave: acalasia, patogenia, diagnóstico, tratamiento, miotomía

Abstract

Achalasia is a primary esophageal motility disorder that has been reported in the literature as a rare disease. The current clinical dilemma is mainly due to its poorly elucidated pathogenesis. Numerous heterogeneous studies have shown that this condition is caused by neurodegeneration of the lower esophageal sphincter, the precipitating factors of which are genetic abnormalities, viral infection, as well as inflammation and immunity. Although the diagnosis is eminently clinical, this method

is not sufficient to distinguish it from other esophageal diseases; therefore, it must be confirmed with other diagnostic tests, such as digestive endoscopy, contrasted radiological study and manometry. Advanced high-resolution technologies are now being used to help predict the outcome or select more appropriate therapeutic procedures. Management of this condition consists mainly of improving esophageal outflow to provide symptomatic relief to patients. The most effective treatment options include pneumatic dilatation, Heller myotomy and peroral endoscopic myotomy (POEM); the latter increasingly stands out as the therapeutic of choice for many patients.

Keywords: achalasia, pathogenesis, diagnosis, treatment, myotomy

Achalasia

La acalasia es un trastorno primario de la motilidad esofágica, crónico e incurable, con una patogenia poco esclarecida, asociado a una neurodegeneración del esfínter esofágico inferior y a dificultades diagnósticas y terapéuticas.

Epidemiología

La acalasia ha sido reportada en la literatura como una enfermedad rara de la motilidad, con tasas de incidencia de 1,63 por cada 100 000 y de prevalencia anual de 10,82 por cada 100 000. ⁽¹⁾

Sin embargo, en las últimas décadas estos indicadores pudieran ser algo superiores, pues los datos pueden estar significativamente subestimados debido a las dificultades para identificar a los pacientes con acalasia, ya que en aproximadamente el 27-42 % de los pacientes, la superposición de síntomas como acidez estomacal y dolor torácico interfiere en el diagnóstico, así como la utilización o no de tecnologías de avanzadas como la manometría de alta resolución (HRM, por sus siglas en inglés).

Sadowski y Gennaro determinaron una incidencia de 1,6/100 000 personas por año. Harvey y Samo presentaron resultados similares, mientras que por otro lado Van Hoeij y colaboradores reportaron una incidencia de 1,7 a 4,2/100 000 personas por año. La tasa de prevalencia osciló entre 5 y 17/100 000 personas por año. ^(2, 3, 4, 5, 6)

La acalasia es rara en la infancia, con una frecuencia de 0,11 casos/100 000 niños, y se asocia principalmente con mutaciones o síndromes genéticos como la trisomía 21 y el síndrome de Allgrove. ^(7, 8)

En los adultos, la acalasia afecta a todas las edades y razas, así como a ambos sexos. La incidencia aumenta con la edad y, en la mayoría de los estudios, la media etaria al diagnóstico es mayor de 50 años.

Los factores ambientales desencadenantes más frecuentes asociados a esta enfermedad son: las enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, el

hipotiroidismo, el síndrome de Sjögren y la uveítis.

La acalasia es un factor de riesgo importante para el cáncer de esófago. Se conoce que en un 9 % de los pacientes con esta condición aparece cáncer, es decir, de 8 a 10 veces más que en la población general.⁽⁹⁾

Etipatogenia

El dilema clínico actual de la acalasia se debe principalmente a su patogenia poco esclarecida. Numerosos estudios heterogéneos sobre la patogenia de la acalasia han demostrado que esta afección es causada por la neurodegeneración del esfínter esofágico inferior.

Dicha neurodegeneración se caracteriza por la pérdida selectiva de neuronas inhibitorias en el plexo mientérico del esófago distal y la drástica reducción de importantes mediadores implicados en la liberación y transmisión de estas neuronas. Estos mediadores incluyen óxido nítrico (NO), péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés) y células intersticiales de Cajal (ICC, por sus siglas en inglés).

El óxido nítrico constituye el principal neurotransmisor inhibitorio que conduce a la relajación del plexo de Auerbach y se produce predominantemente por la enzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS). El número de células positivas para nNOS en el esfínter esofágico inferior es significativamente menor en pacientes con acalasia que en los controles.

Sivarao y colaboradores demostraron que la reducción de nNOS podría causar una disfunción del esfínter esofágico inferior (EEI) similar a la acalasia y el trastorno del peristaltismo del cuerpo esofágico mediante el establecimiento de un modelo de ratón *knockout* para el gen nNOS.⁽¹⁰⁾

El péptido intestinal vasoactivo es un neuropéptido fundamental, liberado por las neuronas inhibitorias que provoca la relajación de la pared esofágica distal y del EEI. Aggestrup y colaboradores examinaron los nervios en la parte inferior esófago en pacientes con acalasia y controles, y encontraron notablemente menos fibras nerviosas inmunoreactivas al VIP en el músculo liso de los pacientes. Del mismo modo, la falta de inmunorreactividad al VIP en pacientes con acalasia se observó mediante un estudio inmunohistoquímico del plexo mientérico.⁽¹¹⁾

Además, Guelrud y colaboradores administraron dosis intravenosas de VIP exógeno y placebo a pacientes con acalasia y a otros de controles sanos. Al evaluar, con

manometría esofágica, se observó una mayor relajación del EEI y una menor alteración del peristaltismo esofágico en los pacientes con acalasia, sin que se afectara el peristaltismo del esófago en los voluntarios sanos, lo cual demuestra el efecto de relajación del VIP en el esfínter esofágico inferior en la acalasia.⁽¹²⁾

Las células intersticiales de Cajal se originan a partir del mesénquima; se producen dentro y alrededor de la capa *muscularis* en el tracto gastrointestinal. Además de servir como marcapasos, también están involucradas en la transferencia de neurotransmisores, incluidos la sustancia P, el transportador vesicular de acetilcolina, y nNOS.

Estudios histopatológicos previos demostraron un número reducido de ICC en el esfínter esofágico inferior de pacientes con acalasia, hallazgo que coincide con el número de células nNOS-positivas. Cabe señalar que el número de ICC difirió entre los diferentes subtipos de acalasia y estuvo relacionado con el pronóstico clínico de los pacientes.⁽¹³⁾

Varios factores contribuyentes podrían conducir a la neurodegeneración, incluidas las personas susceptibles con enfermedades genéticas antecedentes y los factores ambientales que evocan una serie de inflamación y respuesta inmune.

Anormalidades genéticas

Se ha reportado la ocurrencia de acalasia en hermanos e incluso en gemelos idénticos, lo cual sugiere antecedentes de anomalías genéticas. Además, se ha confirmado la asociación con enfermedades genéticas conocidas, como el síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson y el síndrome de Allgrove.^(14, 15)

Por lo tanto, los factores genéticos están involucrados en la aparición y desarrollo de acalasia. Los genes relacionados incluyen aquellos que guardan relación con la inmunidad y con la neurodegeneración. Estas anomalías genéticas podrían causar la susceptibilidad a la infección viral y la neurodegeneración después de la infección viral.

Genes relacionados con la inmunidad

El antígeno leucocitario humano (HLA) clase II es un grupo de genes relacionados con el sistema inmunitario que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 (6P23.1) y consta de HLA-DP, HLA-DR y HLA-DQ.

Los estudios de análisis de asociación genética han encontrado una tendencia en

el aumento de la frecuencia de HLA-DR y Alelos DQ como HLA-DQw1, HLA-DQA1*0103, HLA DQB1*0603, HLA-DRB1*14:54 y HLA-DQB1*05:0343 en pacientes con acalasia.

Vackova y colaboradores realizaron el primer análisis genotipo-fenotipo para investigar la frecuencia de una variante de inserción (rs28688207) en HLA-DQB1, y descubrieron que la distribución de la inserción fue significativamente diferente entre los subtipos, siendo el más prevalente el tipo I, seguido del tipo II y III. ⁽¹⁶⁾

Un estudio de secuenciación del exoma completo, realizado por Li y colaboradores, también identificó una variante *missense* (rs1126511) en la región HLA en pacientes con acalasia. ⁽¹⁷⁾

El gen de la proteína tirosina fosfatasa N22 (PTPN22), relacionado con el sistema inmunitario que codifica un gen específico de los linfoides y la fosfatasa que regula a la baja la activación de las células T, se asocia con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes.

Santiago y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles con 231 pacientes españoles no emparentados de etnia blanca, que fueron diagnosticados con acalasia y 554 controles sanos, todos genotipados para PTPN22 C1858T, usando química TaqMan. La frecuencia del alelo 1858T se encontró que era más elevada en pacientes con acalasia femenina, que en controles sanos. ⁽¹⁸⁾

Además, otros estudios de casos y controles de comparación de genotipos, también demostró polimorfismos genéticos de citocinas como el promotor de la interleucina-10 (IL-10) y el receptor de IL-2353 e IL-3354. ^(19, 20)

Genes relacionados con la neurodegeneración

Los neurotransmisores NOS, ICC y VIP desempeñan un papel importante en la transmisión de la contracción y la relajación del esfínter esofágico. Por lo tanto, las anomalías de los genes relacionados también pueden aumentar el riesgo de acalasia.

El VIP es uno de los principales neurotransmisores implicados en la relajación del EEI. Paladini y colaboradores investigaron 5 nucleótidos individuales en el mapeo de polimorfismos del gen del receptor VIP humano 1 en 104 pacientes con acalasia y 300 controles. Los pacientes con acalasia mostraron una diferencia significativa en la distribución de alelos, genotipos y fenotipos del mapeo del polimorfismo de un solo nucleótido rs437876 en el intrón 4, y esta asociación se debió casi en su totalidad a

aquellos pacientes con enfermos de inicio tardío.⁽²¹⁾

Otro neurotransmisor inhibitor, el NO, que interviene en la relajación del músculo liso, puede ser producido por tres diferentes isoformas de NOS: nNOS, NOS inducible (iNOS) y NOS endotelial (eNOS). Un estudio de casos y controles en 183 pacientes con acalasia y 366 sujetos sanos mostró que los genotipos eNOS4a4a, iNOS22GA y nNOS29TT, fueron más comunes en pacientes con acalasia que en los controles. Este resultado sugirió que los polimorfismos de los genes eNOS, iNOS y nNOS eran factores de riesgo para acalasia.⁽²²⁾

Las ICC están involucrados en la transmisión de múltiples neurotransmisores en la región del esfínter esofágico inferior y su pérdida podría conducir al desarrollo de diferentes trastornos motores gastrointestinales.

Los polimorfismos del gen c-kit (rs2237025 y rs6554199), podrían afectar la transcripción actividad de las ICC en el esfínter esofágico inferior. Además, un estudio de cohorte turco apoyó la hipótesis de que el alelo T del polimorfismo c-kit rs6554199 puede estar asociado con esta afección.

Infecciones virales

El esófago es la única parte cubierta por epitelio escamoso en el tracto digestivo humano, lo que lo hace susceptible a la infección por múltiples virus neurotrópicos como el virus varicela-zoster, el herpes virus simplex tipo 1 (HSV-1) y el citomegalovirus. Estos virus pueden estar latente en las células ganglionares del epitelio escamoso y desencadenar una inflamación después de la activación.^(23, 24)

Varios estudios han confirmado la presencia de infección viral en la acalasia. Algunos estudios de casos y controles encontraron que los títulos de anticuerpos séricos del virus del sarampión, virus de la varicela-zoster y HSV-164 fueron significativamente más altos en los pacientes con acalasia que en los de controles sanos.⁽²⁵⁾

Además, el ADN viral se puede detectar en la saliva y el músculo del esfínter esofágico inferior de pacientes con acalasia. La relación entre la infección viral y la acalasia también ha sido demostrada in vitro. Después de la estimulación ex vivo con antígenos de HSV-1, la proliferación de linfocitos en el EEI de pacientes con acalasia y la liberación de citocinas de tipo T helper 1 como IFN- γ e IL-2 resultó ser significativamente mayor.⁽²⁶⁾

Sin embargo, la asociación entre virus y acalasia ha sido controversial. Un estudio reciente de Moradi y colaboradores no pudo detectar ninguna relación significativa entre la acalasia y los casos con virus del papiloma, adenovirus y virus neurotrópicos.⁽²⁷⁾

Posiblemente, esto se deba a que en el estudio se tomaron más muestras de sangre periféricas que de músculo de EEI. Por lo tanto, aún se necesitan nuevas investigaciones para evidenciar el papel de los virus en esta afección.

Inflamación e inmunidad

Cuando la infección viral ocurre en poblaciones susceptibles, la inflamación y la inmunidad pueden activarse y causar un daño sostenido a las neuronas mientéricas del esófago distal.

Infiltración de células inmunitarias

Mastocitos, eosinófilos y linfocitos podrían ser reclutados y desgranulados por el cuerpo después de una infección viral y pueden producir efectos mortales directos o indirectos en células normales.

Se ha realizado una serie de estudios histopatológicos para investigar la infiltración de células inflamatorias en la región del esfínter esofágico inferior en los pacientes con acalasia. Al comparar los especímenes entre 116 pacientes con acalasia y 20 controles, Liu y colaboradores encontraron que el número de mastocitos en pacientes afectados aumentó significativamente y que se correlacionó negativamente con el número de células intersticiales de ICC y nNOS.⁽²⁸⁾

Se constató una proporción significativamente mayor de desgranulación de mastocitos en el músculo del EEI en pacientes con acalasia en comparación con los controles. De manera similar, también se ha informado infiltración y desgranulación de eosinófilos en estos enfermos.^(29,30)

En cuanto a los linfocitos, hubo una considerable heterogeneidad entre los estudios. Raymond y colaboradores informaron la presencia de infiltrados inflamatorios de linfocitos T, de intensidad variable, a lo largo de los fascículos nerviosos y alrededor de las células ganglionares en el 90 % de los casos con acalasia.⁽³¹⁾

Clark y colaboradores reportaron una respuesta inflamatoria rica en células T, con predominio de células CD3 y CD8 positivas. Sin embargo, Döhla y colaboradores demostraron que la mayoría de las enfermedades inflamatorias mientéricas eran células

T CD4-positivas con una relación global CD4/CD8 de 1,82. ^(32, 33)

Regulación al alza de citocinas, quimiocinas y complementos

Las citoquinas, las quimioquinas y los complementos podrían ser inducidos después de una infección viral. Citocinas y quimiocinas como IL, IFN y TNF median en el reclutamiento y la migración de células inmunitarias y desempeñan un papel importante en la fisiopatología de los trastornos autoinflamatorios, proinflamatorios y trastornos neurológicos.

Los complementos constituyen un sistema de proteínas séricas que interactúan para matar virus y eliminar apoptosis celular, formando complejos que atacan la membrana, lo cual es esencial para la defensa del huésped y la vigilancia inmunológica.

Distintas investigaciones han demostrado la elevación de citocinas y quimiocinas en la acalasia, lo cual sugiere que la inflamación es una parte indispensable de la patogenia de la acalasia. Palmieri y colaboradores realizaron el primer perfil de expresión de ARNm de todo el genoma en muestras de tejido del esfínter esofágico inferior de pacientes con acalasia y controles. Finalmente se encontró que el receptor 4 y la IL-18 eran los especímenes significativamente más altos en el EEI de los pacientes con acalasia. ⁽³⁴⁾

Estudios de análisis serológicos también encontraron que las citocinas proinflamatorias (IFN- γ , IL-17 e IL-22), citocinas antiinflamatorias (IL-4 y TGF- β) y quimiocinas (monocina inducida por IFN- γ y proteína-10 inducida por IFN- γ) aumentaron significativamente en pacientes con acalasia, entre los cuales destacaban los factores relacionados con la proinflamación. ^(35, 36)

Además, los complementos también podrían estar implicados en la patogenia de acalasia. Im y colaboradores recolectaron muestras de sangre de cinco pacientes con acalasia y cinco controles sanos que fueron analizadas con proteómicos séricos; encontraron varios complementos, incluidos C4B5, C5 y C3. Los estudios histopatológicos también detectaron que, en estos pacientes, los complementos eran fuertemente depositados en las células ganglionares del mioplexo intestinal. ⁽³⁷⁾

Como participantes en la respuesta inflamatoria, los complementos pueden activarse de forma inapropiada a través de ciertos agentes biológicos por la combinación de los virus y los anticuerpos, para formar complejos que atacan la membrana y dañan las neuronas u otros tejidos.

Autoanticuerpos y enzimas proteolíticas extracelulares

La infección viral también puede conducir a la producción de antígenos *in situ* y podría inducir la producción extracelular de autoanticuerpos y enzimas proteolíticas, que posteriormente producen la muerte por los efectos que estos ocasionan. Un estudio de casos y controles emparejados, que incluyó a 6769 pacientes con acalasia y 27 076 individuos de controles, encontró que la incidencia de enfermedades autoinmunes en los enfermos era significativamente mayor que en los controles, apoyando la hipótesis de que la acalasia tiene un componente autoinmune.

Con el uso del análisis inmunohistopatológico de la matriz, un estudio encontró que la metaloproteinasa-9, una enzima proteolítica extracelular, aumentó significativamente en el mioplexo intestinal de tejidos esofágicos con acalasia y coexpresados con autoantígenos ácido glutámico descarboxilasa-65 y antígeno paraneoplásico MA2 *in situ*.⁽³⁸⁾

También se detectó, con el uso de inmunofluorescencia indirecta y ensayo de inmunotransferencia, un aumento de otros autoanticuerpos como los anti-gangliónicos del receptor de acetilcolina y otros antineuronales en pacientes con acalasia,⁽³⁹⁾

Anamnesis y exploración física

Los síntomas más frecuentes de la acalasia son disfagia para sólidos y líquidos en más del 90 % de los pacientes, regurgitación de alimentos no digeridos en un 76 a 91 % y pérdida de peso en 35 a un 91 % de los pacientes.

Las principales complicaciones respiratorias que se reportan son: tos nocturna (30 %), dolor torácico (25 a 64 %), acidez estomacal (18 a 52 %) y aspiración (8 %).

La acidez estomacal puede conducir a un diagnóstico erróneo de enfermedad por reflujo gastroesofágico, lo que podría culminar en cirugía antirreflujo. La tos nocturna ocurre principalmente en pacientes con estasis sustancial de grandes cantidades de alimentos y secreciones.

El dolor torácico está predominantemente presente en pacientes con enfermedad tipo III y responde en menor grado al tratamiento que como lo hacen la disfagia y la regurgitación, lo que probablemente explica los resultados terapéuticos menos favorables obtenidos en pacientes con enfermedad tipo III, en comparación con los de aquellos con tipo I o enfermedad II.⁽⁴⁰⁾

Sin embargo, los síntomas de la acalasia no son específicos, esto explica el largo

retraso entre el inicio de síntomas y el diagnóstico final, que ha alcanzado hasta 5 años en algunos pacientes. Si bien es cierto que determinado número de pacientes pierde mucho peso (más de 20 kg), la acalasia también debe considerarse en obesos.

Aunque universalmente los síntomas incluyen disfagia por alimentos sólidos, con síntomas asociados de regurgitación, dolor de pecho, acidez estomacal y pérdida de peso, esta uniformidad de la presentación de la acalasia es más variable hoy en día debido a la amplia disponibilidad de alimentos ricos en calorías y alimentos líquidos.⁽⁴¹⁾

Por eso, muchos pacientes con acalasia se quejan de síntomas que imitan los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), especialmente reflujo de acidez estomacal. A menudo se les diagnostica erróneamente ERGE y se tratan en consecuencia. Sin embargo, es muy probable que estos síntomas se relacionen con la estasis esofágica y no con el reflujo gastroesofágico, ya que el EEI no se relaja.⁽⁴²⁾

El dolor torácico es también un síntoma muy variable e inespecífico y puede ocurrir por otras causas como enfermedad cardíaca, u otros trastornos espásticos esofágicos, como espasmo esofágico difuso. Los síntomas de la acalasia son rutinariamente cuantificados por la puntuación de Eckhardt que, aunque no está verdaderamente validado como una puntuación cuantitativa, es ampliamente utilizado en el seguimiento de los pacientes y se considera una evaluación importante.⁽⁴³⁾

Diagnóstico

La acalasia se diagnostica sobre la base de los síntomas clínicos y los resultados de los estudios de imagen y fisiología. El diagnóstico se basa en una evaluación clínica adecuada, cuyos elementos de presentación fundamentales son: disfagia, reflujo y dolor torácico. Además, se sustenta con los hallazgos encontrados en las principales pruebas complementarias (endoscopia, esofagograma de bario, manometría de alta resolución y sonda de imágenes funcional intraluminal). No obstante, los pacientes en etapas iniciales de esta afección no siempre presentan tales hallazgos típicos.

Exámenes complementarios

El primer paso diagnóstico es descartar lesiones anatómicas, neoplasia o pseudoacalasia, mediante endoscopia o radiología.

Especialmente en la etapa temprana de la afección, tanto la endoscopia como los estudios radiológicos son menos sensibles que la manometría y sólo permiten la identificación de acalasia aproximadamente en la mitad de los pacientes. En casos

avanzados, la endoscopia podría revelar un esófago dilatado con comida retenida y aumento de la resistencia en la unión gastroesofágica.

Endoscopia digestiva alta

Esta se puede utilizar para descartar lesiones estructurales, inflamación esofágica y tumores, con lo cual aparecen manifestaciones como dilatación esofágica, derrame e impactación de alimentos en esta afección.

La endoscopia sirve para la evaluación diagnóstica de acalasia, aunque con muy baja especificidad. Durante la exploración, se puede encontrar esófago dilatado, con pérdida de la tonicidad y, muchas veces, tortuoso, en grados más avanzados de la enfermedad. A nivel del cardias se puede constatar algún grado de renuencia a la transgresión. La mucosa del esófago puede mostrar una anatomía aceptable, aunque en los procesos inflamatorios puede estar frágil, engrosada y con erosiones secundarias al estancamiento prolongado de alimentos.⁽⁴⁴⁾

La exploración del tracto digestivo superior se indica en todos los enfermos con dificultad para tragar los alimentos y sospecha de acalasia. La razón fundamental de dicha exploración es descartar la neoplasia de esófago, o el progreso de lesiones oncoproliferativas secundarias al efecto de la dilatación mantenida.

La pseudoacalasia puede resultar de tumores en la unión esófago-gástrica y parecer acalasia clásica, aunque con diferencias clínicas: pacientes de mayor edad, mayor pérdida de peso, así como menor duración de los síntomas. Estos tumores pueden pasarse por alto endoscópicamente en un número de hasta 60 % de pacientes con pseudoacalasia, por presentación submucosa.⁽⁴⁵⁾

La ecografía endoscópica y la tomografía computarizada pueden resultar útiles en pacientes con endoscopia no diagnóstica y alto grado de sospecha clínica de pseudoacalasia, pero no son recomendados como pruebas de rutina.

Esofagograma con bario

Es importante definir la morfología del esófago (diámetro y eje) y condiciones asociadas, tales como divertículos epifrénicos o cáncer. Entre los hallazgos clásicos está el esófago distal que se estrecha en una configuración de «pico de pájaro» con dilatación proximal del órgano, a veces con un nivel hidroaéreo y ausencia de aire intragástrico.⁽⁴⁶⁾

En casos avanzados, ocurre dilatación severa con estasis de alimentos y una

apariciencia sigmoidea. Sin embargo, la dilatación del esófago puede estar ausente, y el órgano puede parecer normal, especialmente durante las primeras etapas de la enfermedad.

La clasificación de Rezende se utiliza para describir el grado de dilatación esofágica, sobre todo por cirujanos latinoamericanos, debido a su asociación frecuente con la enfermedad de Chagas. Se puede indicar la ingestión de un trago de bario cronometrada para evaluar vaciado del esófago, midiendo la altura de la columna del contraste 5 minutos después de la ingestión de bario diluido. ⁽⁴⁷⁾

Manometría

La manometría esofágica define el diagnóstico de la enfermedad con un nivel muy alto de certeza, incluso en las primeras etapas de la enfermedad, el cuadro manométrico de acalasia se caracteriza por la falla de la parte inferior del esfínter esofágico para relajarse durante la deglución y aperistalsis.

La **manometría convencional** tiene algunas limitaciones técnicas que permiten medir la relajación del esfínter esofágico inferior en cuanto a la presión durante la deglución. En este escenario, el 70-80 % presenta ausente o incompleta relajación del EEI con la deglución, mientras que el resto tendrá una presión dentro de los límites normales, pero con relajación de corta duración (<6s). ⁽⁴⁸⁾

La aperistalsis generalmente se nota como reflejo simultáneo de contracciones con pérdida completa de propagación de contracciones. En casos avanzados, ocurre la presurización del esófago por evacuación incompleta de aire y pueden verse alimentos retenidos.

Uno de los criterios para el diagnóstico fue esfínter esofágico inferior hipertónico, aunque esto aparece en sólo la mitad de los pacientes con acalasia. Un subconjunto de los pacientes se presentó con ondas de alta amplitud simultánea, lo cual se define como acalasia vigorosa.

La introducción de la **manometría de alta resolución** (HRM, por sus siglas en inglés), ha mejorado la capacidad para diagnosticar la acalasia e identificar variantes más nuevas. Se crearon parámetros más detallados basados en mejoras tecnológicas. La relajación del EEI se mide con mayor precisión por la Presión Integrada de Relajación, que corresponde a la presión media de 4 s, mayor que la relajación post-deglución en un intervalo de 10 s, activado al comienzo de una deglución. ⁽⁴⁹⁾

El límite superior de lo normal para la presión de relajación integrada es 10 mm Hg para acalasia tipo I, 15 mm Hg para tipo II y 17 mm Hg para la acalasia tipo III, lo que permite diferenciar a la acalasia de individuos no afectados y de pacientes con espasmo esofágico.

La HRM permite el registro de la presión desde la faringe hasta el estómago y se considera el método estándar de oro para el diagnóstico de la acalasia. El análisis permite categorizar la acalasia en tres grupos o variantes en la clasificación conocida como criterios de Chicago. Estos grupos se caracterizan por la presurización del cuerpo esofágico o no, y la presencia de contracciones espásticas.

Al estudiarse, la acalasia se puede dividir en 3 tipos, de acuerdo con los patrones motores del cuerpo esofágico: tipo I sin peristaltismo y presurización, el tipo II se observa con más del 20 % de presurización panesofágica y el tipo III con ≥ 20 % de contracciones prematuras. La presión de relajación integrada anormal es una característica común de estos 3 subtipos. ⁽⁵⁰⁾

El FLIP o EndoFLIP

Es una herramienta de diagnóstico complementaria que ofrece mediciones precisas en ciertas áreas del sistema gastrointestinal. Utiliza una sonda para obtener imágenes de la luz endoluminal funcional. Este dispositivo permite evaluar la expansión de la unión esofagogástrica. ^(51,52)

Diagnóstico diferencial

Debido a la concurrencia de síntomas digestivos o dispépticos, varias afecciones pueden tener una presentación clínica similar a la acalasia. La principal entidad esofágica que puede enmascarar el diagnóstico y tratamiento de esta afección es la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Otra enfermedad para tener en cuenta es la pseudoacalasia, en la que se encuentran cambios en el esófago, los cuales corresponden a acalasia; pero los pacientes tienen una enfermedad maligna u obstrucción no maligna de base, sobre todo en la unión esofagogástrica.

Se debe sospechar particularmente de pseudoacalasia en casos de disfagia rápidamente progresiva, pérdida significativa de peso, vejez y debería ser excluido por ecografía endoscópica o tomografía computarizada. Los estudios revelarán un engrosamiento inusual de la pared esofágica, lesiones de masa, o incluso una infiltración

por carcinoma de páncreas.

La acalasia puede también ser secundaria a una enfermedad tropical llamada enfermedad de Chagas, caracterizada por degeneración del plexo mientérico por infección por Trypanosoma.

Tratamiento médico

Las opciones de tratamiento de la acalasia incluyen la terapia con medicamentos (bloqueadores de los canales de calcio, nitratos e inhibidores de la fosfodiesterasa), terapia endoscópica (miotomía endoscópica peroral, toxina botulínica inyección y dilatación neumática), cirugía (laparoscópica Heller miotomía), y otros que pueden aliviar la obstrucción del EEI.⁽⁵³⁾

La farmacoterapia se usa con menor frecuencia en la práctica clínica debido a su eficacia transitoria y a sus diversos efectos secundarios.

Aunque la inyección de toxina botulínica puede proporcionar cierto alivio en la mayoría de los pacientes, todavía se hacen necesarias las reinyecciones regulares, y hay una disminución de beneficios con el tiempo.

La miotomía esofágica a través de endoscopia y/o laparoscopia, es un método terapéutico de uso común bien establecido, seguro y eficaz para el tratamiento de la acalasia, pues proporciona alivio de los síntomas con una tasa de éxito de más del 90 %; pero el deterioro potsoperatorio de la unión esofagogástrica da lugar a la enfermedad por reflujo gastroesofágico en aproximadamente el 30 % de los pacientes.

Además, aproximadamente un tercio de los pacientes con acalasia necesitan tratamientos repetidos. Por lo tanto, será de gran valor explorar más a fondo el tratamiento radical de esta afección, especialmente el tratamiento radical no invasivo.

Terapia farmacológica oral

Varios agentes farmacológicos orales han sido empleados en el tratamiento de la acalasia. Estos incluyen bloqueadores de los canales de calcio (nifedipina), nitratos de acción prolongada (dinitrato de isosorbida), inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil), anticolinérgicos (atropina, dicitlomina), y agonistas beta-adrenérgicos (terbutalina). De estos grupos farmacológicos los más utilizados son los bloqueadores de los canales de calcio y los nitratos de acción prolongada.⁽⁵⁴⁾

Estos agentes facilitan el vaciado esofágico al disminuir el tono del músculo liso y causan relajación muscular del EEI. Los agentes orales, sin embargo, se encuentran

entre las opciones terapéuticas menos efectivas, pues brindan solamente un beneficio transitorio y tienen un potencial significativo de efectos secundarios debido a sus mecanismos de acción.

Generalmente, el tratamiento farmacológico oral solo se reserva para aquellos pacientes que no son candidatos a otras terapias. Las guías actuales recomiendan el uso de nifedipino 10-30 mg, por vía sublingual, unos 30-45 min antes de las comidas, o dinitrato de isosorbida 5 mg, 10-15 min antes de las comidas para una mejor respuesta.

Inyección endoscópica de toxina botulínica

La inyección de toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior a través de la endoscopia digestiva alta ha demostrado ser útil como opción de tratamiento para la acalasia. Al provocar la inhibición presináptica de la liberación de acetilcolina, bloquea la excitación sin oposición del estímulo colinérgico al EEI que es característico de la acalasia.

Esto conduce a la parálisis del músculo del esfínter esofágico inferior, debido a la inhibición neuronal, pero no tiene efecto sobre el tono muscular en reposo, que es principalmente impulsada por la influencia miogénica. Por lo tanto, el efecto de la inyección de toxina botulínica es una reducción aproximada del 50 % en la presión del EEI y es suficiente para permitir el vaciado esofágico y proporcionar alivio sintomático en casi dos tercios de los pacientes.⁽⁵⁵⁾

La técnica estándar para la terapia con toxina botulínica implica el uso de 100 unidades de toxina diluida en solución salina normal e inyectadas en cuatro cuadrantes justo encima de la unión escamocolumnar, utilizando una aguja de inyección a través de un endoscopio superior estándar.

Esta técnica es fácil de usar, con bajo riesgo de complicaciones graves. Se ha informado una tasa de respuesta inicial de hasta el 82 % en un mes y el efecto puede durar varios meses. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requiere inyección repetida cada 6-24 meses porque el efecto desaparece.

Hay alguna evidencia que sugiere que la terapia endoscópica con toxina botulínica puede hacer más dificultosa la miotomía quirúrgica subsiguiente o POEM, si es necesario, debido a la obliteración del plano submucoso, secundaria a la inflamación de inyecciones repetidas. Esto puede conducir a peores resultados, incluyendo fracaso intraquirúrgico y complicaciones posquirúrgicas.⁽⁵⁶⁾

De acuerdo con las guías actuales, la inyección endoscópica de toxina botulínica está reservada para pacientes que no son candidatos para la dilatación neumática o miotomía quirúrgica. Además, se puede utilizar como un complemento en pacientes con contracciones espásticas residuales después de la miotomía.

Dilatación neumática

La dilatación neumática utiliza balones de polietileno de tamaño gradual, que se dilatan intraluminalmente y conducen a la interrupción de las fibras del músculo circular del esfínter esofágico inferior, debido a la presión del aire. Los balones de dilatación neumática vienen en diámetros de 3,0, 3,5 y 4,0 cm y son mucho más grandes que los globos estándar a través del alcance que tienen un diámetro máximo de 2,0 cm.

Como resultado, la presión generada por los balones de dilatación neumática es significativamente mayor que la de los globos estándar a través del endoscopio o los dilatadores de bujías, los cuales no son efectivos para fracturar la *muscularis propria* del esfínter esofágico inferior.

Actualmente, constituye el método no quirúrgico más eficaz para el tratamiento de la acalasia. Se realiza bajo sedación con guía fluoroscópica para colocar con precisión el globo a través del EEI, el que se distiende a una presión de 8 a 15 psi y se mantiene durante 15 a 60 s, mientras se confirma el borramiento de la cintura del globo en la fluoroscopia.

En los últimos años, las pautas recomiendan realizar el estudio contrastado con gastrografina, seguido de esofagograma con bario en todos pacientes después de la dilatación neumática para excluir la perforación esofágica.

La dilatación inicial para la mayoría de los pacientes se realiza utilizando un balón de 3,0 cm con evaluación sintomática y objetiva subsiguiente después de 4 a 6 semanas. Para los pacientes que continúan sintomáticos, puede realizarse la dilatación con un dilatador de tamaño superior.

Este enfoque de dilataciones en serie ha reportado excelentes tasas de éxito, con un alivio de los síntomas de hasta el 93 % de los pacientes. Además, el riesgo de perforación puede ser menor con esta estrategia. Sin embargo, el abordaje de dilatación neumático en serie puede ser menos eficaz en hombres jóvenes menores de 45 años.⁽⁵⁷⁾

Las guías actuales recomiendan el uso de un balón de 3,5 cm o una miotomía quirúrgica como intervención terapéutica inicial. La dilatación neumática trae consigo

un riesgo inherente significativo de perforación esofágica, con una tasa mediana informada de 1,9 % en manos de operadores expertos. ⁽⁵⁸⁾

Por esta razón, el respaldo quirúrgico debe estar disponible y los pacientes sometidos a este procedimiento, también deben ser candidatos a reparación quirúrgica, en caso de perforación. Esto implica ofrecer un adecuado asesoramiento a los pacientes que van a ser sometidos a dilatación neumática.

Otra complicación asociada a este procedimiento es la aparición de enfermedad por reflujo gastroesofágico en el 15-35 % de los pacientes. Estos deben ser tratados con inhibidores de la bomba de protones para prevenir la formación de estenosis pépticas. También se han descrito otras complicaciones como: dolor torácico prolongado, posdilatación, hematoma intramural y divertículos traumáticos.

Miotomía quirúrgica de Heller

Este procedimiento implica la división quirúrgica de las fibras musculares circulares del EEI y fue descrita por primera vez por Ernst Heller en 1913.

Aunque originalmente la técnica fue descrita a través de una toracotomía, ha evolucionado a lo largo de los años, inicialmente a través de un abordaje toracoscópico y, finalmente, por vía laparoscópica, que es actualmente el método de elección. Esto se debe a las tasas reducidas de morbilidad postoperatoria que reporta, además de otras ventajas como reducción del dolor, menor índice de hospitalización, mejor resolución de la disfagia, así como menos acidez posoperatoria en comparación con otros enfoques.

Los resultados de un ensayo controlado aleatorizado europeo, que comparó la eficacia de la dilatación neumática con la miotomía de Heller laparoscópica (MHL), no mostraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia de las dos modalidades terapéuticas después de 2 años de seguimiento, a pesar de la mejora en la puntuación de Eckardt, la cual reflejó tasas del 86 % con dilatación neumática y del 90 % con MHL. Sin embargo, el 25 % de los pacientes tratados con dilatación neumática requería redilatación. ⁽⁵⁹⁾

Un metaanálisis que comparó la eficacia de diversos métodos endoscópicos y quirúrgicos encontró que la MHL proporcionó un mayor alivio de los síntomas. Se reportó una mejoría sintomática en casi el 90 % de los pacientes después de la miotomía laparoscópica, en comparación con el 85 % de los pacientes tratados con cirugía transabdominal abierta, 83 % con abordaje transtorácico abierto y 77,6 % con miotomía

toracoscópica. ⁽⁶⁰⁾

No obstante, un inconveniente del metaanálisis fue que los estudios incluidos eran heterogéneos en términos de duración del seguimiento y definición del tratamiento exitoso. Además, consistieron en diseños de estudios de cohortes o de casos y controles y carecía de ensayos controlados aleatorios.

Un estudio de cohorte en el que fueron sometidos 45 pacientes a dilatación neumática demostró una tasa de respuesta mayor en pacientes con acalasia tipo II (90 %), en comparación con los enfermos tipo I (63,3 %) o tipo III (33,3 %). Además, el análisis de datos del ensayo europeo refleja que las tasas de éxito en los pacientes con acalasia tipo II fue significativamente mayor para los que se realizó dilatación neumática (100 %) que para aquellos que se sometieron a MHL (93%). ⁽⁶¹⁾

Aunque eficaz, una de las principales complicaciones de miotomía quirúrgica es el desarrollo de enfermedad de reflujo gastroesofágico postoperatorio en casi un tercio de los pacientes. Debido a este inconveniente y sobre la base de las recomendaciones de las actuales guías quirúrgicas, la miotomía de Heller se combina con frecuencia con una funduplicatura parcial para prevenir el reflujo ácido.

Aunque existe debate y preocupación sobre la posibilidad de que aumente la disfagia postoperatoria con la realización de funduplicatura, se han encontrado tasas de disfagia similares en pacientes con o sin este procedimiento. ⁽⁶²⁾

La tasa postoperatoria de enfermedad por reflujo gastroesofágico después de la miotomía de Heller disminuye en alrededor del 10 %, con la adición de funduplicatura parcial. Además, se considera que asociarlo con este procedimiento es más rentable que hacer la miotomía sola, debido al costo del tratamiento a largo plazo que esta condición genera.

Esofagectomía

Los pacientes que no responden a otras formas de terapia pueden requerir esofagectomía para el alivio de los síntomas. Pero, teniendo en cuenta las significativas morbilidad y mortalidad de este procedimiento, generalmente se reserva para pacientes con acalasia en etapa terminal, que son buenos candidatos quirúrgicos y en los que ha fallado la dilatación neumática con o sin miotomía de Heller en el pasado. ⁽⁶³⁾

Aunque se informa una mejoría sintomática en más del 80 % de los pacientes que se someten a esofagectomía, se pueden presentar complicaciones que incluyen

disfagia postoperatoria, la cual requiere dilatación en un 50 % de los pacientes, así como un riesgo de mortalidad de hasta un 5,4 %.

Miotomía endoscópica peroral

La miotomía endoscópica peroral (POEM, por sus siglas en inglés) es un procedimiento híbrido endoscópico-quirúrgico en el cual se utiliza el concepto de cirugía endoscópica transluminal de orificios naturales para realizar procedimientos endoscópicos.

La técnica miotomía se desarrolló por primera vez en Japón en 2008, como un procedimiento de investigación; actualmente se reconoce como una de las terapéuticas estándares para la acalasia, y ya algunos expertos la utilizan como terapia de primera línea debido a su eficacia y perfil de seguridad.⁽⁶⁴⁾

Aunque se han reportado miles de casos de POEM en todo el mundo desde su descripción inicial, su disponibilidad aún se limita a centros altamente especializados sobre todo en los Estados Unidos.

En la práctica quirúrgica se describen pequeñas variaciones en la técnica referenciada por Inoue y colaboradores, que fueron los desarrolladores originales. Según los autores, la técnica ha sido utilizada de forma segura en pacientes muy jóvenes, a partir de los 3 años, y sin ningún límite superior de edad.⁽⁶⁵⁾

Sin embargo, la POEM está contraindicada en pacientes que no pueden tolerar la anestesia general, o que tienen coagulopatía, hipertensión portal o radiación previa, ablación o resección de la mucosa en el campo operatorio planificado, debido a un aumento riesgo de perforación o hemorragia.

Este procedimiento implica el uso de un endoscopio superior de alta definición, insuflación con dióxido de carbono y un bisturí especializado. Se realiza una incisión longitudinal en la mucosa de la parte inferior del esófago proximal a la unión gastroesofágica. Luego se ingresa al espacio de la submucosa y se crea un túnel a lo largo la longitud del esófago hasta un punto a lo largo de la curvatura menor del estómago, alrededor de 2-3 cm distal a la unión gastroesofágica. Se realiza la miotomía de las fibras del músculo circular y, finalmente, se cierra la mucosotomía con despliegue lineal y simétrico de hemoclips.

La miotomía laparoscópica es técnicamente difícil cuando existe antecedente de una cirugía mayor previa en el abdomen superior y en pacientes con obesidad mórbida.

En general, se ha informado que la eficacia de la POEM es mayor del 90 % y que ayuda a que la estadía hospitalaria sea significativamente más baja que para los pacientes con miotomía de Heller. También se ha descrito como un procedimiento seguro y bien tolerado.⁽⁶⁶⁾

Los eventos adversos graves son raros, pero pueden incluir mucosotomías inadvertidas, fugas cerca de la unión gastroesofágica que requieren de una intervención quirúrgica urgente, neumotórax durante el procedimiento o posterior al mismo y sangrado luminal. Sin embargo, la incidencia de estos eventos adversos es menor a un 1%.

Como ocurre con la miotomía de Heller, se ha observado ERGE postoperatoria después de la POEM. Las tasas informadas son variables, sin embargo, estos indicadores pueden disminuir cuando se asocian con funduplicatura.⁽⁶⁷⁾

Otras modalidades terapéuticas

El oleato de etanolamina es un agente esclerosante que puede inducir respuesta inflamatoria y fibrosis y, consecuentemente, provocar daño a las neuronas excitatorias y disminuir la presión del esfínter esofágico inferior. Algunas series de casos han demostrado buena respuesta inicial de los síntomas después de inyecciones intraesfinterianas con esta sustancia, comparable con la inyección de toxina botulínica.⁽⁶⁸⁾

Otra técnica novedosa es el uso de un *stent* temporal de metal, disponible en 20, 25 y 30 mm de diámetro, el cual se deja colocado durante 4-5 días y luego se recupera. La utilización de un *stent* de 30 mm se asoció con una tasa de remisión clínica del 87 % durante un seguimiento mayor de siete años.⁽⁶⁹⁾

Pronóstico

La Clasificación de Chicago hizo una contribución importante para el pronóstico de la enfermedad. La subagrupación de tipos de acalasia tiene relación directa con los resultados con respuesta positiva al tratamiento en el 96 % de los casos del tipo II, 56 % del tipo I y solo 29 % de los clasificados como tipo III.

Un metaanálisis reciente que abarcó nueve estudios y casi 730 pacientes encontró una diferencia en el pronóstico con diferentes tipos de tratamientos como la dilatación neumática y miotomía quirúrgica. Asimismo, esto ocurrió después de aplicar inyección de toxina botulínica.

La selección del mejor abordaje inicial para la acalasia también parece estar influenciada por la Clasificación de Chicago. Mientras que en los tipos I y II los tratamientos más conservadores como dilatación neumática y la miotomía quirúrgica parecen ser buenas opciones, el tipo III parece ser mejor manejado con miotomía endoscópica por vía oral que por miotomía quirúrgica, probablemente debido a que pueden lograrse miotomías más largas.

Conclusiones

La acalasia es un trastorno primario de la motilidad esofágica con epidemiología, diagnóstico complicado y tratamiento no radical, cuyas dificultades diagnósticas terapéuticas se deben en gran parte a su patogenia poco esclarecida.

La hipótesis más fundamentada está basada en poblaciones genéticamente susceptibles y con un potencial de mayor riesgo de infección viral, que desencadenan respuestas autoinmunes e inflamatorias inhibitorias a las neuronas del esfínter esofágico inferior.

El tratamiento de la acalasia se centra en la mejora del vaciamiento esofágico para proporcionar alivio sintomático a los pacientes. Las opciones terapéuticas incluyen una variedad de procedimientos médicos, endoscópicos y técnicas quirúrgicas, y la elección del tratamiento adecuado depende de las particularidades del paciente.

Referencias Bibliográficas

1. O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG. Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 21;19(35):5806-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3793135>
2. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:e256-e261 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2982.2010.01511.x>
3. Gennaro N, Portale G, Gallo C, Rocchietto S, Caruso V, Constantini M et al.: Esophageal achalasia in the Veneto region: epidemiology and treatment. *Epidemiology and treatment of achalasia. J Gastrointest Surg* 2011; 15:423±8. <https://doi.org/10.1007/s11605-010-1392-7>
4. Harvey PR, Thomas T, Chandan JS, Mytton J, Coupland B, Bhala N et al.: Incidence, morbidity and mortality of patients with achalasia in England: findings from a study of nationwide hospital and primary care data. *Gut* 2018; 0:1-6. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316089>
5. Samo S, Carlson DA, Gregory DL, Gawel SH, Pandolfino JE & Kahrilas PJ: Incidence and prevalence of Achalasia in Central Chicago, 2004±2014, Since the widespread use of high-resolution manometry. *Clin Gastroenterol H* 2017; 15:366±73. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.030>
6. Van Hoeij FB, Ponds FA, Smout AJ & Bredenoord AJ: Incidence and costs of achalasia in The Netherlands. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30:e13195. <https://doi.org/10.1111/nmo.13195>
7. Islam S: Achalasia. *Semin Pediat Surg* 2017; 26:116-20.

- <https://sci-hub.se/10.1053/j.sempedsurg.2017.02.001>
8. Franklin AL, Petrosyan M & Kane TD: Childhood achalasia: A comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6:105-11. <https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i4.105>
 9. Zagari RM, Marasco G, Tassi V, Ferretti S, Lugaesi M, Fortunato F, et al. Risk of Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Esophagus in Patients With Achalasia: A Long-Term Prospective Cohort Study in Italy. *Am J Gastroenterol*. 2021 Feb 1;116(2):289-295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009050>
 10. Sivarao DV, Mashimo HL, Thatte HS, Goyal RK. Lower esophageal sphincter is achalasic in nNOS(-/-) and hypotensive in W/W(v) mutant mice. *Gastroenterology* 2001;121:34-42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438492>
 11. Aggestrup S, Uddman R, Sundler F, et al. Lack of vasoactive intestinal polypeptide nerves in esophageal achalasia. *Gastroenterology* 1983; 84(51):924-927. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:19556698>
 12. Guelrud M, Rossiter A, Souney PF, Rossiter G, Fanikos J, Mujica V. The effect of vasoactive intestinal polypeptide on the lower esophageal sphincter in achalasia. *Gastroenterology*. 1992 Aug;103(2):377-82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1634056>
 13. Chen S, Zhang M, Liang M, Tan N, Cui Y, Wang J, et al. The Number of Interstitial Cells of Cajal Differs Among Different Subtypes of Achalasia and is Related to Patients' Prognosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021 Aug 24;12(8):e00388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428185>
 14. Cheval M, Villain C, Gay P, Toméo C, Barrou Z, Verny M. A case of type 1 achalasia associated with Parkinson's disease. *Revue Neurologique* 2021; 177(9): 1198–1199. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.12.011>
 15. Hanino N, Swed S, Zakkor MD, Hindawy A, Alibrahim H, Alhussein H. Allgrove syndrome: Case report of 18 years old male:the first case report from Syria. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Nov 10;72:103009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34820119>
 16. Vackova Z, Niebisch S, Triantafyllou T, Becker J, Hess T, Kreuser N, et al. First genotype-phenotype study reveals HLA-DQB1 insertion heterogeneity in high-resolution manometry achalasia subtypes. *United European Gastroenterol J*. 2019 Feb; 7(1): 45-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788115>
 17. Li Q, Chen W, Wang C, Liu Z, Gu Y, Xu X, et al. Whole-exome sequencing reveals common and rare variants in immunologic and neurological genes implicated in achalasia. *Am J Hum Genet*. 2021 Aug 5;108(8):1478-1487. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34197731>
 18. Santiago JL, Martínez A, Benito MS, Ruiz de León A, Mendoza JL, Fernández-Arquero M, Figueredo MA, de la Concha EG, Urcelay E. Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. *Hum Immunol*. 2007 Oct;68(10):867-70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17961776>
 19. Nuñez C, García-González MA, Santiago JL, Benito MS, Mearín F, de la Concha EG, et al. Association of IL10 promoter polymorphisms with idiopathic achalasia. *Hum Immunol*. 2011 Sep; 72(9): 749-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641950>
 20. de León AR, de la Serna JP, Santiago JL, Sevilla C, Fernández-Arquero M, de la Concha EG, Nuñez C, Urcelay E, Vigo AG. Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Jul;22(7):734-8, e218. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20367798>
 21. Paladini F, Cocco E, Cascino I, Belfiore F, Badiali D, Piretta L, Alghisi F, Anzini F, Fiorillo MT, Corazziari E, Sorrentino R. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Jun;21(6):597-602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19309439>
 22. Rivera LR, Poole DP, Thacker M, Furness JB. The involvement of nitric oxide synthase neurons in enteric neuropathies. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 980-988. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21895878>

23. Gaber CE, Cotton CC, Eluri S, Lund JL, Farrell TM, Dellon ES. Autoimmune and viral risk factors are associated with achalasia: A case-control study. *Neurogastroenterology and Motility*. 2022 Jul;34(7):e14312. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34957646>
24. Kanda T, Yoshida A, Ikebuchi Y, Ikeda H, Sakaguchi T, Urabe S, et al. Autophagy-related 16-like 1 is influenced by human herpes virus 1-encoded microRNAs in biopsy samples from the lower esophageal sphincter muscle during per-oral endoscopic myotomy for esophageal achalasia. *Biomed Rep*. 2021 Jan;14(1):7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33235722>
25. Naik RD, Vaezi MF, Gershon AA, Higginbotham T, Chen JJ, Flores E, et al. Association of Achalasia With Active Varicella Zoster Virus Infection of the Esophagus. *Gastroenterology*. 2021 Aug;161(2):719-721.e2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33932481>
26. Kanda T, Yoshida A, Ogihara K, Minami H, Yamaguchi N, Ikebuchi Y, et al. Detection of cytokine storm in patients with achalasia using ELISA. *Biomed Rep*. 2021 Jul;15(1):62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113444>
27. Moradi A, Fazlollahi N, Eshraghi A, Gholipour M, Khoshnia M, Javid N, et al. Is There Any Evidence for a Viral Cause in Achalasia? *Middle East J Dig Dis*. 2018 Jul;10(3):169-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30186580>
28. Liu ZQ, Chen WF, Wang Y, Xu XY, Zeng YG, Lee Dillon D, et al. Mast cell infiltration associated with loss of interstitial cells of Cajal and neuronal degeneration in achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 May;31(5):e13565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30868687>
29. Jin H, Wang B, Zhang LL, Zhao W. Activated eosinophils are present in esophageal muscle in patients with achalasia of the esophagus. *Med Sci Monit* 2018;24:2377-2383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672471>
30. Nelson M, Zhang X, Genta RM, Turner K, Podgaetz E, Paris S, et al. Lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia exhibits profound mast cell degranulation. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14055. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280206>
31. Raymond L, Lach B, Shamji FM. Inflammatory aetiology of primary oesophageal achalasia: an immunohistochemical and ultrastructural study of Auerbach's plexus. *Histopathology* 1999;35:445-453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10583560>
32. Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR. The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1153-1158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10935657>
33. Döhla M, Leichauer K, Gockel I, Niebisch S, Thieme R, Lundell L, et al. Characterization of esophageal inflammation in patients with achalasia. A retrospective immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 2019 Mar;85:228-234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502378>
34. Palmieri O, Mazza T, Merla A, Fusilli C, Cuttitta A, Martino G, et al. Gene expression of muscular and neuronal pathways is cooperatively dysregulated in patients with idiopathic achalasia. *Sci Rep*. 2016 Aug 11;6:31549. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511445>
35. Chen WF, Liu ZQ, Pu ZN, Xu JQ, Yao L, Wu XY, et al. Multiplex immunoassays reveal increased serum cytokines and chemokines associated with the subtypes of achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Jun;32(6):e13832. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134545>
36. Wang Z, Zhang J, Mi J, Ma H, Zhao D. Expression and significance of interleukin-17 and interleukin-22 in the serum and the lower esophageal sphincter of patients with achalasia. *Saudi J Gastroenterol*. 2018 Jul-Aug;24(4):242-248. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806597>
37. Im SK, Yeo M, Lee KJ. Proteomic identification of proteins suggestive of immune-mediated response or neuronal degeneration in serum of achalasia patients. *Gut Liver* 2013;7:411-416 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724028>

38. Furuzawa-Carballeda J, Boon L, Torres-Villalobos G, Romero-Hernández F, Ugarte-Berzal E, Martens E, et al. Gelatinase B/Matrix Metalloproteinase-9 as Innate Immune Effector Molecule in Achalasia. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Nov 19;9(11):208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30449890>
39. Priego-Ranero Á, Opdenakker G, Uribe-Uribe N, Aguilar-León D, Nuñez-Álvarez CA, Hernández-Ramírez DF, et al. Autoantigen characterization in the lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 Sep;34(9):e14348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35254715>
40. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2020 Sep; 115(9): 1393-1411. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773454>
41. Tanaka S, Abe H, Sato H, Shiwaku H, Minami H, Sato C, et al. Frequency and clinical characteristics of special types of achalasia in Japan: A large-scale, multicenter database study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct; 36(10): 2828-2833. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032322>
42. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1020-1024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683804>
43. Savarino E, Bhatia S, Roman S, Sifrim D, Tack J, Thompson SK, et al. Achalasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 May 5;8(1):28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35513420>
44. Müller M, Eckardt AJ, Wehrmann T. Endoscopic approach to achalasia. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 379-390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23951393>
45. Troskot PR, Bevanda D, Zgodić S, Paušak B, Madunić M, Hasanec M. How to distinguish idiopathic achalasia from pseudoachalasia. *Psychiatry Danubina* 2021; 33(13): S199-203 <https://www.psychiatry-danubina.com/articles-issues/9/2021-vol-33-sup-13/4145?detalji=4145>
46. Yamasaki T, Tomita T, Mori S, Takimoto M, Tamura A, Hara K, et al. Esophagography in Patients With Esophageal Achalasia Diagnosed With High-resolution Esophageal Manometry. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jul 30; 24(3): 403-409. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969858>
47. Akaishi T, Nakano T, Machida T, Abe M, Takayama S, Koseki K, et al. Clinical Usefulness of Endoscopy, Barium Fluoroscopy, and Chest Computed Tomography for the Correct Diagnosis of Achalasia. *Intern Med*. 2020 Feb 1; 59(3): 323-328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31588086>
48. Rooney KP, Baumann AJ, Donnan E, Kou W, Triggs JR, Prescott J, et al. Esophagogastric Junction Opening Parameters Are Consistently Abnormal in Untreated Achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 May; 19(5): 1058-1060.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289545>
49. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 Dec 5;e14179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373111>
50. Fisichella PM, Jalilvand A, Lebenthal A. Diagnostic evaluation of achalasia: from the whalebone to the Chicago classification. *World J Surg* 2015; 39: 1593-1597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575460>
51. Triggs JR, Carlson DA, Beveridge C, Kou W, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Functional luminal imaging probe panometry identifies achalasia-type esophagogastric junction outflow obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2209-2217. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31778806>
52. Savarino E, di Pietro M, Bredenoord AJ, Carlson DA, Clarke JO, Khan A, et al. Use of the Functional Lumen Imaging Probe in Clinical Esophagology. *Am J Gastroenterol*. 2020 Nov;115(11):1786-1796. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33156096>

53. Gaber CE, Eluri S, Cotton CC, Strassle PD, Farrell TM, Lund JL, et al. Epidemiologic and Economic Burden of Achalasia in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;20(2):342-352.e5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652152>
54. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders: current approach to diagnostics and therapeutics. *Gastroenterology* 2022; 162: 1617-1634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35227779>
55. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD005046. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485740>
56. Ihara E, Muta K, Fukaura K, Nakamura K. Diagnosis and Treatment Strategy of Achalasia Subtypes and Esophagogastric Junction Outflow Obstruction Based on High-Resolution Manometry. *Digestion*. 2017;95(1):29-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052278>
57. Boeckstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. European Achalasia Trial Investigators. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1807-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561346>
58. Yaghoobi M, Mayrand S, Martel M, Roshan-Afshar I, Bijarchi R, Barkun A. Laparoscopic Heller's myotomy versus pneumatic dilation in the treatment of idiopathic achalasia: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2013 Sep;78(3):468-75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684149>
59. Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M, et al. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 2016 May;65(5):732-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614104>
60. Mundre P, Black CJ, Mohammed N, Ford AC. Efficacy of surgical or endoscopic treatment of idiopathic achalasia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:30-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33035470>
61. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology*. 2013 Apr;144(4):718-25; quiz e13-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23277105>
62. Menezes, M.A.; Herbell, F.A.; Patti, M.G. Laparoscopic antireflux surgery in patients with connective tissue diseases. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* 2016, 26, 296–298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27027697>
63. Molena D, Yang SC. Surgical management of end-stage achalasia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Spring;24(1):19-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22643658>
64. Nabi Z, Karyampudi A, Ramchandani M, Chavan R, Basha J, Inavolu P, et al. Predictors of Long-Term Outcomes, Recurrent Dysphagia, and Gastroesophageal Reflux After Per-oral Endoscopic Myotomy in Esophageal Motility Disorders. *J Gastrointest Surg*. 2022 Jul;26(7):1352-1361. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35474561>
65. Inoue H, Sato H, Ikeda H, Onimaru M, Sato C, Minami H, et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J Am Coll Surg*. 2015 Aug;221(2):256-64. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.057. Epub 2015 Apr 11. PMID: 26206634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26206634>
66. Schlottmann F, Lockett DJ, Fine J, Shaheen NJ, Patti MG. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2018 Mar; 267(3): 451-460. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549006>
67. Repici A, Fuccio L, Maselli R, Mazza F, Correale L, Mandolesi D, et al. GERD after per-oral endoscopic myotomy as compared with Heller's myotomy with fundoplication: a systematic review with meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018 Apr;87(4):934-943.e18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102729>

68. Mikaeli J, Veisari AK, Fazlollahi N, Mehrabi N, Soleimani HA, Shirani S, et al. Ethanolamine oleate versus botulinum toxin in the treatment of idiopathic achalasia. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun; 28(2): 229-235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830939>
69. Cheng YS, Ma F, Li YD, Chen NW, Chen WX, Zhao JG, et al. Temporary self-expanding metallic stents for achalasia: a prospective study with a long-term follow-up. *World J Gastroenterol*. 2010 Oct 28;16(40):5111-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20976849>