

# Relación entre estado de la acalasia y cambios histopatológicos de la capa muscular en pacientes tratados por miotomía endoscópica

## Relation between the acalasia staging and histopathological changes of the muscle layer in patients treated by endoscopic myotomy

Raúl A. Zamarripa-Mottú<sup>1\*</sup>, Oscar V. Hernández-Mondragón<sup>2</sup>, Omar M. Solórzano-Pineda<sup>3</sup>, Marina A. González-Martínez<sup>3</sup>, Enrique A. Blanco-Lemus<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ultrasonido endoscópico; <sup>2</sup>Jefatura del Servicio de endoscopia; <sup>3</sup>Servicio de endoscopia; <sup>4</sup>Servicio de Patología. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** La acalasia es de etiología desconocida y se ha asociado a progresión desde inflamación crónica (acalasia tipo III) hasta pérdida neuronal (acalasia tipo I y II); culminando en aganglionosis y fibrosis con deformación esofágica secundarias (acalasia terminal, esófago sigmoideo) en 5% de casos. Sin embargo, las descripciones morfológicas de la enfermedad son limitadas y los datos existentes hasta hace algunos años se obtuvieron de especímenes de esofagectomía y posteriormente de pacientes sometidos a cirugía. **Objetivo:** Determinar si existe relación entre el estadio y los hallazgos histopatológicos en pacientes con acalasia tratados por miotomía peroral endoscópica. **Material y métodos:** Cohorte prospectivo. Se incluyeron pacientes mayores de edad con acalasia, sin tratamiento endoscópico o quirúrgico previos, a quienes se les realizó biopsia de unión esófago-gástrica durante la miotomía endoscópica de enero 2017 a enero 2020. No se incluyeron pacientes con otro trastorno motor o miopatía, pseudoacalasia, embarazadas y se eliminaron a quienes no fue posible realizar el procedimiento o la biopsia. Tamaño de muestra calculada a conveniencia (baja incidencia). Se realizaron pruebas de normalidad. Las variables cuantitativas se describen con medidas de tendencia central, se utilizó prueba de F, Chi2 y ANOVA para evaluar diferencia entre grupos. Se consideró significativo  $p \leq 0.05$ . Se utilizaron Excel 2016 y SPSS versión 22. **Resultados:**  $n = 38$  (23 hombres), acalasia tipo I  $n=6$ , tipo II  $n=28$  y tipo III  $n=4$ ; esófago recto  $n = 32$ , sigmoideo  $n = 6$ . El hallazgo histopatológico vs estadio de acalasia: más frecuente agangliosis (porción esofágica: recto  $n=26$  (81.25%) vs. sigmoideo  $n=6$  (100%),  $p = 0.84$ , porción unión esófago-gástrica: recto  $n = 29$  (90.62%) vs. sigmoideo  $n = 6$  (100%),  $p = 0.22$  y porción gástrica: recto  $n = 30$  (93.75%) vs. sigmoideo  $n = 6$  (100%),  $p = 0.68$ ). Hallazgos histopatológicos vs tipo de acalasia: más frecuente agangliosis (porción esofágica: Tipo I  $n = 6$  (100%) vs. tipo II 27 (96.4%) vs. tipo III  $n=4$  (100%),  $p = 0.83$ ), porción de unión esófago-gástrica: Tipo I  $n=5$  (83.3%) vs. Tipo II  $n = 27$  (96.4%) vs. tipo III  $n=4$  (100%),  $p = 0.22$  y porción gástrica: Tipo I  $n = 6$  (100%) vs Tipo II  $n = 29$  (92.8%) vs Tipo III  $n = 4$  (100%),  $p=0.68$ ). Características basales vs. estadio: menor presión basal del EII con esófago sigmoideo (esófago recto  $37.2 \pm 12.5$  mmHg vs esófago sigmoideo  $21.0 \pm 6.32$  mmHg,  $p = 0.004$ ). Características basales vs tipo de acalasia: IRP menor (Tipo I  $20.21 \pm 8.48$  vs. Tipo II  $34.65 \pm 10.94$  vs. Tipo III  $31.65 \pm 8.37$ ,  $p = 0.01$ ) y diámetro esofágico menor en acalasia tipo 1 (Tipo I  $3.16 \pm 1.50$ cm vs. Tipo II  $4.24 \pm 1.19$ cm vs. Tipo III  $3.8 \pm 0.81$ cm,  $p = 0.02$ ). **Conclusiones:** Los pacientes con acalasia tienen amplio espectro de cambios histopatológicos (agangliosis, fibrosis, grados variables de inflamación) en la capa muscular de la unión esófago-gástrica; no obstante, no existe relación entre estos hallazgos, el estadio ni el tipo de acalasia.

**Palabras clave:** Estadio acalasia. Hallazgos histológicos. b-POEM.

### Correspondencia:

Raúl A. Zamarripa-Mottú  
E-mail: raulzm735@gmail.com

Fecha de recepción: 31-07-2020  
Fecha de aceptación: 14-08-2020  
DOI: 10.24875/END.M20000239

Endoscopia. 2020;32(Supl 2):244-269  
www.endoscopia-ameg.com

0188-9893/© 2020. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

## Introducción

Desde la primera descripción de acalasia en 1964 de Sir Thomas Willis, se han identificado las causas de la misma<sup>1</sup>. Acalasia deriva del griego *Khalasis*, que se traduce “sin relajación”. Una definición histórica de acalasia es la incapacidad del esfínter esofágico inferior para relajarse en ausencia de peristalsis<sup>2</sup>. La acalasia se caracteriza por relajación del esfínter esofágico inferior alterada, ausencia de contracciones peristálticas propagadas normalmente, en ausencia de anomalías estructurales que lo expliquen<sup>3</sup>.

Se han definido 3 subtipos de acalasia, con distintas implicaciones pronósticas y terapéuticas<sup>4,5</sup>. La acalasia tipo 1 se define como un IRP mayor a 15mmHg y 100% peristalsis fallida. Acalasia tipo 2 se define como un IRP mayor de 15 mmHg, no peristalsis normal y panpresurización esofágica en al menos 20% de los tragos; y acalasia tipo 3 como un IRP mayor de 15mmHg, no peristalsis normal y contracciones rápidas o prematuras (espásticas) en al menos 20% de los tragos<sup>6,7</sup>.

La máxima progresión de acalasia del cardias conlleva una dilatación masiva del esófago con desviación de su eje y tortuosidad, resultando en esófago sigmoideo o tortuoso. Por lo anterior comentado, la acalasia en etapa terminal se define como la acalasia que cursa con un esófago sigmoideo y corresponde a 5%-10% de los casos<sup>8</sup>.

La etiología de la acalasia es desconocida y existen publicaciones que intentan elucidar el defecto neurológico en acalasia mediante los hallazgos histopatológicos típicos (fibrosis, ausencia de células ganglionares y grados variables de inflamación); sin embargo, las descripciones morfológicas de la enfermedad son limitadas y todos los datos existentes hasta hace algunos años se obtuvieron de especímenes de esofagectomía de pacientes no respondedores a cirugía<sup>9</sup>. Actualmente es posible la realización de biopsias de la capa muscular esofágica mediante b-POEM, técnica donde se obtiene tejido de la capa muscular esofágica una vez realizada la fase de miotomía<sup>10</sup>.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar si existe relación entre el estadio de la enfermedad y los hallazgos histopatológicos en pacientes con acalasia tratados por miotomía peroral endoscópica (POEM).

## Epidemiología de la acalasia

La acalasia tiene una incidencia que varía de 0.3 a 1.63 por 100mil adultos al año. (1). Debido a la cronicidad de acalasia, la prevalencia estimada de acalasia

es 9 a 10 por 100mil habitantes. En Estados Unidos, los rangos de hospitalización para acalasia dependen de la edad del paciente, variando de 0.25/100mil habitantes menores de 18 años a 37/100mil habitantes mayores de 85 años<sup>11</sup>. A pesar de que la incidencia es baja, la cronicidad de la acalasia afecta significativamente la calidad de vida, la productividad laboral y el estatus funcional comparados con la población general<sup>12</sup>.

La acalasia en etapa terminal corresponde a 5% de los casos y lamentablemente, incluso después del tratamiento, 10% progresará hacia esta etapa<sup>13</sup>, donde los pacientes pueden cursar con aspiración recurrente, estasis esofágica que llevan a ulceración, hemorragia, fistulización o perforación del cuerpo esofágico, llegando a cáncer en algunos casos<sup>14</sup>.

## Etiología y patogenia de acalasia y su progresión entre subtipos

Estudios histológicos han mostrado que las neuronas mientéricas están disminuidas o ausentes en especímenes obtenidos de resección esofágica de pacientes con acalasia<sup>9,15</sup>. La causa de una reducción inicial de las neuronas inhibitorias en acalasia es desconocida: puede ser un proceso autoinmune provocado por una infección viral indolente (Ej. herpes o sarampión), en conjunto con un hospedador genéticamente susceptible<sup>16</sup>. La teoría de la autoinmunidad se apoya en que los pacientes con acalasia son más propensos a presentar enfermedades autoinmunes concomitantes y en que la prevalencia de autoanticuerpos neurales séricos es más alta que en la población general<sup>17</sup>.

El hecho de que el virus herpes simple es un virus neurotrópico con predilección por epitelio escamoso puede explicar porque se afectan casi exclusivamente el esfínter esofágico inferior y músculo esofágico. La reacción inmune aberrante contra los ganglios mientéricos se basa en la infiltración de linfocitos T citotóxicos en los ganglios mientéricos<sup>18</sup>. Estas células T poseen un repertorio de receptores y son activados de forma conjunta con los antígenos del virus herpes<sup>19</sup>. Adicionalmente la respuesta inmune celular, los anticuerpos antineurales puede contribuir y son especialmente detectados en pacientes con un genotipo HLA específico, aquel que contiene los alelos DQA1\*0103 y DQB1\*0603<sup>20</sup>.

Al final, la consecuencia de la inflamación del plexo mientérico es la disfunción de las neuronas postganglionares en el esófago distal, incluyendo el esfínter

esofágico inferior<sup>21,22</sup>, que resulta en desequilibrio entre el control inhibitorio y excitatorio del esfínter y el esófago esofágico inferior. Los estímulos colinérgicos desenfrenados pueden detener la relajación del esfínter esofágico inferior, hipercontractilidad del esófago distal y contracciones rápidamente propagadas en el esófago distal. La pérdida de estas neuronas resulta en las contracciones en banda aisladas del esófago y el esfínter esofágico inferior con la estimulación nerviosa y explica la ausencia de la peristalsis y de relajación del esfínter esofágico inferior en la manometría de los pacientes con acalasia<sup>23</sup>.

Con la introducción de la manometría de alta resolución, se han identificado 3 diferentes subtipos de acalasia basados en los patrones de presión del cuerpo esofágico: tipo I se caracteriza por relajación del esfínter esofágico inferior y 100% de peristalsis fallida; en el tipo II existe presurización del esófago en más del 20% de los tragos y finalmente en el tipo III existen contracciones prematuras, espásticas, en el 20% de los tragos<sup>24,25</sup>. También se desconoce el mecanismo asociado a cada tipo de Acalasia: Goldblum, et al.<sup>26</sup> reportaron que 3 de 3 especímenes tomados de pacientes con acalasia tipo 3 tenían inflamación mientérica, pero número de células ganglionares normal (20-22 células por sección). Los 8 pacientes restantes (con acalasia tipo 1) tenían disminución o ausencia del número de células ganglionares. Lo anterior llevó a los investigadores a proponer que la acalasia tipo III pudiera corresponder a la fase más temprana de la acalasia, con preservación de la respuesta motora del cuerpo esofágico, progresando en fases posteriores a la acalasia tipo I<sup>26</sup>. Sin embargo, existen varios argumentos en contra de esta hipótesis, el más obvio es que uno de estos pacientes tenía síntomas de acalasia por 15 años sin progresión franca previa al tratamiento. De forma similar, cuando los pacientes con acalasia tipo III acorde a la clasificación de Chicago, se incluyeron en el estudio de acalasia europeo, todos persistieron con espasmo esofágico en el seguimiento<sup>27</sup>. Por lo tanto, aunque se requieren estudios prospectivos para contestar esta pregunta de forma definitiva, no existe información publicada, ni la mayor experiencia clínica, que sugiera la progresión de acalasia tipo III a tipo I o II<sup>1</sup>. Si no es representativo de una etapa temprana de la enfermedad, los pacientes representan una entidad clínica distinta, caracterizado por una respuesta inmune de menor impacto en la función neuronal, la cual no causa apoptosis<sup>28</sup>. Apoyando esta hipótesis, el cultivo de fondo gástrico humano resecado de pacientes con acalasia muestra disminución de la expresión

de óxido nítrico sintetasa y sensibilidad colinérgica incrementada, sin afectar el número de neuronas<sup>29</sup>. La liberación de citocinas (IL-8) de forma local puede inducir desequilibrio entre la función postganglionar excitatorio e inhibitoria en pacientes con acalasia tipo III. En contraste, la acalasia tipo I y II resulta de un ataque inmune citotóxico que conlleva apoptosis neuronal del plexo mientérico sin selectividad de tipos neuronales del plexo mientérico<sup>1</sup>. Mas bien, la variabilidad entre los pacientes es reflejo de la rapidez con la que esto ocurre. Goldblum, et al. reportaron que los pacientes sin infiltrado del plexo mientérico tenían duración menor de los síntomas y pérdida severa de fibras nerviosas al compararlos con los pacientes con infiltrado inflamatorio. Estos hallazgos sugieren que el tipo de respuesta inmune y la intensidad del ataque citotóxico mediado por linfocitos T, son las determinantes más relevantes de la presentación clínica de esta enfermedad. Algunos reportes muestran que la peristalsis regresa, hasta cierto punto, después del tratamiento en pacientes con tipo II, pudiendo esperar que el regreso a la peristalsis en estos pacientes tipo II indica que algunas neuronas están presentes y recuperan función normal posterior al retiro de la obstrucción en el esfínter esofágico inferior y que con el paso del tiempo, estas neuronas desaparecerán, dando lugar a la acalasia tipo I<sup>30</sup>.

Basados en todo lo mencionado previamente, se llega a la hipótesis de que dependiendo del fondo inmunogenético, la exposición previa al virus de herpes simple 1 o similares y la respuesta inmune asociado, los pacientes se pueden presentar, de forma alterna, con inflamación crónica en ausencia de pérdida neuronal (acalasia tipo 3) o con una respuesta inmune citotóxica que progresa a pérdida de neuronas entéricas (acalasia tipo 1 y 2). El tiempo de la progresión puede conducir finalmente a agangliosis y fibrosis en los pacientes, dependiendo la intensidad y el mantenimiento de la respuesta inmune inicial, y la localización de la respuesta inflamatoria puede determinar las anomalías manométricas características<sup>31</sup>. (Figura 1).

## Diagnóstico de acalasia

El diagnóstico de acalasia se realiza demostrando alteración en la relajación del esfínter esofágico inferior y ausencia de peristalsis, no asociados a estenosis, tumor, compresión extrínseca, aparatos implantados o procesos infiltrativos<sup>32</sup> con el uso apropiado de paraclicnicos<sup>33</sup>. Llegar al diagnóstico de acalasia puede ser complicado, y muchos pacientes tienen síntomas por

muchos años antes del diagnóstico correcto y el tratamiento debido a la sobreposición de síntomas con la enfermedad por reflujo gastroesofágico como pirosis, dolor torácico y regurgitación. En contraste, cuando los pacientes se presentan con disfagia, se opta por descartar obstrucción mecánica de forma prioritaria con endoscopia alta o estudios de imagen y posteriormente un trastorno de motilidad esofágica<sup>2</sup>.

## Endoscopia superior

La endoscopia superior con biopsias de la mucosa se debe realizar en la mayoría de los pacientes que debutan con disfagia. Esto descartará esofagitis por enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, lesiones estructurales (estenosis, membranas o anillos) y cáncer esofágico o pseudoacalasia. Los hallazgos endoscópicos de un trastorno de motilidad incluyen esófago dilatado o tortuoso, impactación de alimento o lagos de líquido estancado en el esófago y la resistencia a la intubación de la unión esofago-gástrica, candidosis atribuible a la estasis esofágica y en ausencia de inmunosupresión. Sin embargo, ningún hallazgo endoscópico permite el diagnóstico de certeza de acalasia<sup>2,33</sup>.

## Esofagograma

La apariencia clásica de pico de pájaro o punta de lápiz es una imagen característica y bien conocida en la medicina. Otros estudios radiográficos que sugieren trastorno de la motilidad esofágica incluyen dilatación esofágica, llenado esofágico por el contraste, apariencia de sacacorchos y aperistalsis<sup>33</sup>.

## Manometría esofágica de alta resolución

En la década de 1990, Ray Clouse y sus colegas dieron nacimiento a la manometría de alta resolución al disminuir el espacio entre los sensores ubicados a lo largo del catéter de presión de la manometría convencional de 5 cm a 1 cm, aumentando el número de sensores 36 en total, los cuales se encuentran a una distancia entre ellos menor de 2 cm (5, 34). Esto permite evaluar la presión intraluminal a través de toda la extensión del esófago y en los esfínteres (Figura 2)<sup>1</sup>. El estándar de oro para el diagnóstico de trastornos motores es la clasificación de Chicago v3.0<sup>5</sup>.

Se han definido 3 subtipos de acalasia, con implicaciones pronósticas y terapéuticas<sup>4,5</sup>: Acalasia tipo 1: IRP > 15mmHg y 100% peristalsis fallida. Acalasia tipo

2: IRP >15 mmHg, no peristalsis normal y panpresurización esofágica  $\geq 20\%$  de tragos y acalasia tipo 3: IRP >15mmHg, no peristalsis normal y contracciones espásticas en  $\geq 20\%$  de los tragos (Figura 3). Si no se cumplen los criterios para acalasia, se debe determinar si el trastorno motor es del tipo no acalasia, en este sentido, se puede considerar a los pacientes con obstrucción de la unión esofago gástrica como portadores de acalasia, al representar un estadio temprano<sup>24,25</sup>. En los casos en los que existe duda se deben evaluar con ultrasonido endoscópico para descartar causas mecánicas de obstrucción al tracto de salida de la unión esofago gástrica<sup>6,7</sup>.

## Estadios de acalasia: acalasia no terminal y acalasia en etapa terminal

La máxima progresión de acalasia del cardias corresponde a la acalasia en etapa terminal y se define actualmente como un paciente con acalasia que tiene un esófago sigmoideo en los estudios de imagen. La progresión de la enfermedad en ausencia de cualquier tratamiento lleva a la dilatación masiva del esófago con desviación de su eje y tortuosidad resultando en esófago sigmoideo o tortuoso o esófago de etapa terminal, corresponde a 5% de los casos. Incluso después del tratamiento, 10% progresará hacia la etapa terminal de la acalasia<sup>8,13</sup>, donde los pacientes pueden cursar con aspiración recurrente, estasis esofágica que llevan a ulceración, hemorragia, fistulización o perforación del cuerpo esofágico, llegando a cáncer en algunos casos<sup>14</sup>.

La definición de esófago sigmoideo no es consistente en la literatura. Un esófago sigmoideo se define como aquel que tiene >6cm de diámetro con desviación de su eje<sup>35,36</sup>. Posteriormente se clasificó a la acalasia sigmoidea en 2 tipos basados en la tomografía: a) Sigmoideo tipo 1: El esófago se encuentra significativamente dilatado y tortuoso con una única luz. B) Sigmoideo tipo 2: El esófago está muy dilatado y tortuoso con doble lumen en la tomografía simple<sup>14</sup>.

Braghetto I. et al en 2002 describieron una clasificación acorde al grado de alteración anatómico-radiológica del esófago en pacientes con acalasia, gradando a la enfermedad en 4 estadios (Figura 4)<sup>37</sup>:

- *Tipo I Precoz*: trastorno motor, sintomático, sin dilatación esofágica.
- *Tipo II No avanzado*: con dilatación <10 cm (8 cm para otros autores revisados)
- *Tipo III Avanzado*: con dilatación >10 cm
- *Tipo IV Avanzado*: con dilatación más de 10 cm y de tipo megaeosófago sigmoideo.

Sin embargo, la clasificación de Braghetto I. y colaboradores no ha sido validada en estudios prospectivos. Otra clasificación que se basa en la morfología esofágica por esofagograma es la clasificación japonesa. Esta clasificación fue descrita inicialmente en 1983 y validada recientemente por Kato Ryo y colaboradores (2019); esta distingue 3 tipos de esófago: recto (St), sigmoideo (Sg) y sigmoideo avanzado (aSg) acorde al ángulo que se forma en la interacción de 2 líneas rectas trazadas paralelas al eje mayor del esófago y el eje mayor de la parte esofágica posterior a angulación (figura 5). Se reclutaron 59 pacientes con acalasia tratados con cirugía (St n=34, Sg = 21, aSg = 4), para el análisis juntaron los pacientes en 2 grupos acorde a su morfología (sigmoideo y sigmoideo avanzado vs. no sigmoideos). Durante el seguimiento se evaluó la presencia de disfagia, resistencia al paso del endoscopio a nivel de la unión esófago-gástrica, cambios en el peso corporal y manometría esofágica. Reportaron que existe diferencia entre los meses con síntomas antes de la cirugía (St 39 (24-64) meses vs. Sg 120 (48-240) meses,  $p < 0.01$ ), pérdida de peso corporal (St 5 (0-8) kg vs. Sg 0 (0-2) kg,  $p = 0.02$ ); sin diferencias en el diámetro transversal en el esofagograma (St 42 (36-49) mm vs. 44 (39-50) mm,  $p = 0.63$ ) ni en el IRP postoperatorio (St n=21, IRP 10 (8-13) mmHg vs. Sg n= 8 (8-14) mmHg  $p = 0.86$ ). Aunque encontraron información interesante en cuanto a la evolución de acalasia, no encontraron diferencias en el pronóstico. Sin embargo, este estudio tiene 2 limitaciones importantes: la evaluación de los síntomas no se realizó con el puntaje de Eckardt y no se realizó esofagograma cronometrado en el seguimiento<sup>38</sup>.

### Histopatología y progresión entre los subtipos de acalasia

Existen muchas publicaciones que intentan elucidar el defecto neurológico en acalasia pero las descripciones de los cambios histológicos de la enfermedad son limitadas. Todos los datos existentes hasta hace algunos años se obtuvieron de especímenes de esofagectomía de pacientes con enfermedad terminal que no respondieron a cirugía<sup>9</sup>.

Goldblum y colaboradores en 1994 evaluaron 42 especímenes de resección esofágica por acalasia terminal. La gran mayoría de los hallazgos fueron: Depleción o ausencia total de nervios mientéricos, destrucción difusa de nervios mioentéricos o inflamación crónica mientérica variable. Sin embargo, no pudieron determinar si la inflamación causó la destrucción o es

un fenómeno secundario y concluyeron que se puede aprender poco de la evolución natural de acalasia con los especímenes en etapa terminal<sup>39</sup>. Por lo anterior, realizaron otro estudio teniendo en cuenta que la esofagomiotomía incluye fibras musculares, plexo mientérico y se realiza en pacientes que no tienen acalasia terminal. Este estudio realizado entre 1993 y 1995 en la Cleveland clinic incluyeron 2 grupos: pacientes tratados con acalasia tratados por esofagomiotomía quirúrgica (n=11) vs grupo control pacientes con adenocarcinoma esofágico tratados con esofagectomía (n= 8). Durante la cardiomiectomía se realizaron cortes de miotomía de 5 mm de ancho de la muscular propia, de forma bilateral, del borde libre de la esofagectomía y de inmediato se realizó fijación en fijador de Holland y se tiñeron con hematoxilina y eosina y tricrómico de Masson; en el análisis histopatológico se buscaron: 1) presencia o ausencia de células ganglionares y número de ganglios. 2) presencia o ausencia de ganglionitis (infiltrado linfocítico dentro del citoplasma de células ganglionares). 3) presencia o ausencia de neuritis mesentérica (inflamación dentro o alrededor de nervios mientéricos: leve, moderada o severa) y 4) presencia o ausencia de fibrosis neural mientérica evaluado como leve, moderada o severa con tinción de tricrómico de Masson. En los hallazgos de patología: los 8 casos de adenocarcinoma mostraron inflamación leve o ausencia de inflamación sin infiltrado linfocitario y alrededor de 29 células ganglionares por sección (rango 19-42) y 0.7-0.9 células por campo de alto poder (figura 6). En el grupo de acalasia se observó disminución de células ganglionares en 5 pacientes (1-9 células por sección) y ausencia de células ganglionares en 2 pacientes. Todos los pacientes mostraron algún grado de inflamación mientérica (infiltrado del plexo mientérico por linfocitos n=8, por eosinófilos n= 6, por células plasmáticas y mastocitos n=2, ganglionitis n= 2) y fibrosis n= 3, destacando que los 3 pacientes con ausencia de fibrosis en nervios mientéricos tienen acalasia vigorosa (Figuras 7 a 11). De estos casos, uno de ellos corresponde a una enfermera de 49 años de edad que desarrolló acalasia rápidamente progresiva con disfagia y pérdida de peso, transcurriendo 2 meses y medio desde el inicio de síntomas a la esofagectomía. Entre sus hallazgos patológicos se encuentran un número normal de células ganglionares, inflamación mientérica compuesta de linfocitos y escasos eosinófilos, ausencia de fibrosis neural mientérica; entonces, basados en este caso concluyeron que tal vez, la inflamación mientérica, predominantemente en la forma de linfocitos T, es la característica más temprana de

acalasia. Además, describieron un espectro de cambios histopatológicos que ocurren en acalasia: inflamación mientérica con lesión y pérdida subsecuente de células ganglionares, con lesión y fibrosis de nervios mientéricos, independientes de la duración de la enfermedad y que no existe relación demográfica con la presión del EEI y que en acalasia vigorosa existe un número normal de células ganglionares<sup>9</sup>.

En un estudio retrospectivo de Sodikoff J. y colaboradores, en el cual examinaron biopsias de la capa muscular propia obtenidas de 43 pacientes con acalasia sometidos a esofagectomía laparoscópica (tipo I n=20, tipo II n=20, tipo III n=03), reportaron pérdida ganglionar total en 74%, inflamación en 17%, fibrosis en 11% y atrofia muscular en 2%. Se observó mayor pérdida ganglionar total en los pacientes con acalasia tipo I respecto a pacientes con acalasia tipo III (Tipo I n=19/20 vs tipo II n= 13/20, p= 0.44) y concluyeron que la acalasia tipo I es resultado de la progresión desde la acalasia tipo II o III y que los trastornos motores constituyen un grupo heterogéneo que tienen en común la obstrucción al tracto de salida. Las limitantes de este estudio es que es retrospectivo y que tiene un número pequeño de pacientes con acalasia tipo III<sup>40</sup>.

El papel de los eosinófilos en acalasia es poco claro. Tottrup y colaboradores estudiaron 9 especímenes de esofagectomía de pacientes con acalasia, encontraron infiltración por eosinófilos dentro de la muscular propia y el plexo mientérico en todos sus pacientes<sup>41</sup>.

Zhao y colaboradores realizaron un estudio en el Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Tianjin, P.R. China, publicado el 19 de abril de 2018, donde evaluaron la presencia de eosinófilos en el músculo esofágico de pacientes con acalasia. El estudio incluyó pacientes recientemente diagnosticados con acalasia (n=28, mujeres 16, hombres 12, tipo I n= 12, tipo II n=14 y tipo III n=2); se les realizó biopsia de la capa muscular y de la capa mucosa del esófago medio, distal y en el esfínter esofágico inferior durante la miotomía peroral endoscópica y el grupo control fueron pacientes sometidos a esofagectomía debido a adenocarcinoma esofágico (n= 9, Hombres 4, mujeres 5). Se les dio seguimiento a 1 año a los pacientes con acalasia y se les realizó nuevamente biopsias. Encontraron aumento en el número de eosinófilos en el grupo de pacientes con acalasia (figura 12), expresión de activación de eosinófilos en 85.7% de los pacientes con acalasia y ninguno en el caso de pacientes control. No hubo diferencias significativas entre el índice de Eckardt prePOEM y la distribución de eosinófilos en la capa muscular de pacientes con acalasia ni diferencias

entre Eckardt entre grupos. El grado de inflamación esofágica, incluyendo el número de eosinófilos, fue similar entre los subtipos I y II de acalasia, sin embargo solo hubo 2 pacientes con acalasia tipo III en este estudio. Concluyeron que la acalasia es un trastorno multifactorial y heterogéneo, considerando la acalasia con infiltrado eosinofílico como un potencial subtipo de esofagitis eosinofílica; sin embargo se requieren más estudios controlados, multicéntricos y grandes para caracterizar la etiología y patogenia de la acalasia, así como los factores que pueden influir en la respuesta a tratamientos con la miotomía peroral endoscópica<sup>42</sup>.

## Toma de biopsias en acalasia en la actualidad

La toma de biopsias endoscópicas en acalasia mediante endoscopia superior convencional tiene rendimiento diagnóstico muy bajo ya que la afección en esta enfermedad no es mucosa. Sin embargo, con la endoscopia del tercer espacio es posible realizar toma de biopsias de las capas más profundas, mejorando el rendimiento diagnóstico. En un estudio realizado por Hiroki Sato y colaboradores en Japón (2016), se evaluaron 10 casos de pacientes con sospecha de trastorno eosinofílico esofágico, con el objetivo de clasificar estos trastornos. De estos 10 casos, en 4 casos no se obtuvieron eosinófilos en el epitelio, sin embargo, la manometría reveló trastorno hipercontráctil asociado, por lo que se sometió a POEM y durante el mismo se realizaron biopsias endoscópicas peroral de músculo esofágico (b-POEM), demostrando la eficacia de esta técnica al revelar infiltrado eosinofílico en la capa muscular no documentado en las biopsias tomadas mediante endoscopia convencional y concluyeron que la miotomía peroral endoscópica es un método menos invasivo para realizar biopsias de la capa muscular, permitiendo caracterizar un nuevo trastorno eosinofílico conocido como miositis eosinofílica esofágica<sup>10</sup>.

De acuerdo a lo ya comentado, existen diferencias entre los estudios para demostrar de forma consistente alteraciones histopatológicas entre los diferentes subtipos de acalasia y sobre todo si existen diferencias en cuanto al tiempo de presentación de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, por esta razón, b-POEM representa una alternativa segura y efectiva que nos permite evaluar la histología de la capa muscular en pacientes con acalasia en diferentes estadios de la enfermedad y por lo tanto, esto nos ayudará a determinar si existe una vía común de evolución de estos pacientes o si son una sola entidad con diferentes

etapas compartidas que finalmente terminarán en un daño específico común.

## Justificación

La acalasia se caracteriza por relajación del esfínter esofágico inferior alterada y ausencia de contracciones peristálticas propagadas normalmente en ausencia de anomalías estructurales que lo expliquen. La etiología es desconocida pero se reconoce el daño neuronal crónico que ocasiona obstrucción al tracto de salida esofágico. La afección principal se encuentra en la capa muscular pero existe poca información acerca de los hallazgos histopatológicos de pacientes con acalasia ya que las biopsias endoscópicas convencionales no son profundas y no aportan información para la etiopatogenia de esta enfermedad. Algunos estudios demuestran distintos grados de fibrosis, inflamación y agangliosis a este nivel; sin embargo, estos trabajos han sido realizados en especímenes de esofagectomía, lo cual ha representado un sesgo al incluir solo pacientes con enfermedad en estadio avanzado.

Actualmente, gracias al desarrollo de la miotomía peroral endoscópica como tratamiento de acalasia, ahora es posible realizar biopsias de la capa muscular directamente durante el procedimiento y evaluar las biopsias en pacientes con acalasia en diferentes estadios, permitiendo determinar si existe una relación entre ambos y acorde al subtipo de acalasia, con el objetivo de mejorar el conocimiento de la enfermedad y con ello mejorar los tratamientos ofrecidos a este grupo de pacientes.

## Planteamiento del problema

La acalasia esofágica es una enfermedad poco prevalente en el mundo, sin embargo, se considera que tiene mecanismos de etiopatogenia que podría compartir con otras enfermedades de origen autoinmune y actualmente se tienen pocos datos acerca de las características histológicas que se presentan en este grupo de pacientes, lo cual genera en la clínica pocas oportunidades para ofrecer un diagnóstico y tratamiento adecuados, ya que se entiende poco sobre esta enfermedad. Es por ello, que la obtención de información histológica por medio de un método de mínima invasión como b- POEM, permite evaluar su relación con las diferentes etapas de la enfermedad y determinar mejor la fisiopatología de este grupo de pacientes, lo cual nos brindará mejor información con respecto al diagnóstico potencialmente oportuno y la capacidad de

poder ofrecer mejores tratamientos a este grupo de pacientes.

## Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre el estadio de acalasia y los hallazgos histopatológicos en pacientes postratados por POEM?

## Hipótesis

H1.- Existe una relación directamente proporcional entre el estadio de la enfermedad y los cambios histopatológicos en pacientes con acalasia tratados por POEM.

H0.- No existen una relación entre el estadio de la acalasia y los cambios histopatológicos observados en pacientes tratados por POEM.

## Objetivos

### Objetivo general

Determinar si existe una relación entre el estadio de la enfermedad y los hallazgos histopatológicos en pacientes con acalasia tratados por POEM.

### Objetivos específicos

1. Determinar si existen diferencia entre los hallazgos histopatológicos en biopsias de la capa muscular a nivel del esófago, unión esófago gástrica (UEG) y estómago acorde al estadio de la acalasia en pacientes tratados por el método POEM.
2. Determinar si existen diferencias histopatológicas intragrupo (diferencias entre estadios de la enfermedad por grupo)
3. Determinar si existen diferencias histopatológicas intergrupo (diferencias histológicas entre subtipos de acalasia)
4. Determinar si existen factores asociados al estadio de la acalasia.

## Material y métodos

*Tipo de estudio:* Estudio de cohorte prospectiva.

*Pacientes, material y métodos:*

*Universo del estudio:*

Pacientes con el diagnóstico de Acalasia (de acuerdo a lo definido en el consenso de Chicago V3), tratados con miotomía peroral endoscópica y que se encuentren en

seguimiento en el Departamento de Endoscopia Gastrointestinal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional s. XXI, entre enero 2017 y enero 2020.

### Lugar de desarrollo

El estudio se realizó en el servicio de endoscopia gastrointestinal del Hospital de Especialidades UMAE CMN s XXI, en los pacientes con Acalasia sin tratamiento endoscópico o quirúrgico previo, que fueron tratados con miotomía peroral endoscópica, a quienes se les realizó biopsia de capa muscular de la unión esófago-gástrica durante la miotomía endoscópica.

### Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico manométrico de acalasia acorde a Chicago V3, sin tratamiento endoscópico o quirúrgico previos.
- Pacientes que aceptan realización de miotomía peroral endoscópica (POEM).
- Pacientes que aceptan realización de biopsias de la capa muscular esofágica durante el procedimiento.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con otro trastorno motor distinto a la acalasia.
- Pacientes con algún tipo de miopatía asociada a la acalasia.
- Pacientes con pseudoacalasia
- Pacientes con acalasia que no han recibido tratamiento endoscópico o quirúrgico previos.
- Embarazadas

### Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes no pueda ser completado el procedimiento de POEM.
- Pacientes a quienes no fue posible realizar la biopsia durante el procedimiento o la muestra fue insuficiente o insatisfactoria para ser evaluada por el patólogo.

### Cálculo de tamaño de muestra

Por la baja incidencia de la enfermedad se decide tamaño de muestra por conveniencia, con la siguiente fórmula:

- $N = 10 * K/p$
- $K=2$  (variables de confusión)

- Morfología esofágica, tipo de acalasia.
- $P = 74\%$  (ausencia de células ganglionares)
- $N = 10 * 2 / .74$

Obteniendo un total de  $N=27$  pacientes.

### Variables y escalas de medición

Se documentaron las características clínicas de los pacientes que incluyen: Edad, género, síntoma principal: disfagia, dolor torácico, regurgitación. Subtipo de acalasia: tipo 1, 2 o 3. Estadio de la enfermedad: esófago recto o sigmoideo. Variables manométricas: Presión basal del esfínter esofágico inferior, presión de relajación integral, presión máxima de relajación del esfínter esofágico inferior, porcentaje de ondas peristálticas fallidas, porcentaje de ondas con panpresurización y porcentaje de ondas prematuras. Variables histopatológicas: Número de células ganglionares, sitio con infiltrado inflamatorio: capa muscular, plexo mientérico: periganglionar (ganglionitis) o perineural (neuritis), número de linfocitos, número de eosinófilos y grado de fibrosis: leve, moderada o severa. Ver tabla 1.

### Definición de variables

Variable independiente: edad, género, estadio de la acalasia, subtipo de acalasia.

Variable dependiente: histopatología de la enfermedad que incluye grado de inflamación, fibrosis, ausencia de células ganglionares (aganglionosis), eosinofilia y atrofia. Disfagia, dolor torácico, regurgitación. Presión basal del esfínter esofágico inferior, presión de relajación integrado, presión máxima de relajación del esfínter esofágico inferior, porcentaje de ondas peristálticas fallidas, porcentaje de ondas con panpresurización, porcentaje de ondas prematuras, porcentaje de ondas rápidas, porcentaje de ondas débiles y porcentaje de ondas retrógradas. Variables histopatológicas: Número de células ganglionares, sitio con infiltrado inflamatorio: capa muscular, plexo mientérico: periganglionar (ganglionitis) o perineural (neuritis), número de linfocitos, número de eosinófilos y grado de fibrosis: leve, moderada o severa.

### Métodos de recolección de datos

Se registraron los parámetros clínicos, radiológicos, manométricos e histológicos de todos los pacientes con diagnóstico de Acalasia tratados con miotomía



peroral endoscópica del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional siglo XXI en una base de datos electrónica y se contó con un expediente médico por cada paciente, los cuales solo fueron manejados por el personal médico incluido en el protocolo, todo esto además de su expediente normal del hospital. Se recolectaron todos los datos de la evaluación pre-POEM y durante el procedimiento, así como los hallazgos endoscópicos, de la manometría, del esofagograma y los reportes histopatológicos.

### **Descripción general del estudio. Métodos**

1. Evaluación pre-POEM: El diagnóstico de acalasia incluyó: Cuestionario de síntomas utilizando el puntaje de Eckardt; endoscopia superior, esofagograma cronometrado y manometría esofágica de alta resolución (MAR), tomografía abdomino-pélvica o ultrasonido endoscópico en los casos de sospecha de pseudoacalasia, para confirmar y clasificar la enfermedad utilizando los criterios de Chicago version 3.0.

Para la evaluación del estadio de la enfermedad, consideramos a los pacientes con acalasia terminal si presentan esófago sigmoideo acorde a la clasificación japonesa mediante la morfología observada en el esofagograma pre-POEM y además se documentó el tiempo de evolución desde el inicio de síntomas hasta el momento en que acude por atención médica<sup>27</sup>.

2. POEM: El procedimiento se realizó de acuerdo a la descripción original de la técnica por Inoue y colaboradores que incluye la revisión, incisión, tunelización, miotomía total de la unión esófago-gástrica y 2-3cms de la porción gástrica y cierre con clips. Para el procedimiento se utilizaron endoscopios marca Fujinon EG-590WR o EG-600WR, a los cuales se les añadió un pequeño capuchón de plástico durante el procedimiento. Se realizó con CO<sub>2</sub> y en la sala de endoscopia convencional bajo anestesia general. Se documentaron las características del procedimiento y la existencia de potenciales eventos secundarios.

3. Toma de biopsias B-POEM: Previo al cierre endoscópico se realizó la toma de biopsias utilizando una pinza estándar (Boston Scientific, USA): 2 biopsias de estómago, 2 de la unión EG y 2 de esófago distal en los últimos 5cms de la unión EG sobre la capa circular interna (Figura 13). Esas muestras de tejido se colocaron en formol y fueron enviadas al laboratorio de Patología donde se procesaron, fijaron y tñieron con hematoxilina y eosina para visualizar sitio

y tipo de infiltrado inflamatorio, células ganglionares y tricrómico de masón para evaluar grado de fibrosis al visualizarla al endoscopio por un patólogo experto.

4. Los datos se recabaron mediante hojas de cálculo del programa Excel (Microsoft 2016) y los datos se analizarán con el programa estadístico SPSS versión 22.

### **Análisis de datos**

Se consideró un universo de pacientes con acalasia sin tratamiento endoscópico o quirúrgico previos, tratados con miotomía peroral endoscópica, a quienes se les realizó biopsia de unión esófago-gástrica durante el procedimiento y que se encuentran en seguimiento en el Departamento de Endoscopia Gastrointestinal del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con una heterogeneidad del 50%, con un margen de error del 10% y con nivel de confianza del 95%.

Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron con media y desviación estándar, aquellas con libre distribución con mediana (rangos intercuartílicos), las variables nominales con porcentaje.

Las variables cuantitativas de distribución normal se analizan con la prueba estadística para demostrar diferencia entre tres grupos (ANOVA). Las variables cualitativas dicotómicas se analizan con X<sup>2</sup>. Para expresar las variables demográficas se utilizó estadística descriptiva.

Se analizó la asociación entre el estadio de la acalasia y su correlación con los hallazgos histopatológicos como objetivo primario y además se analizó la relación entre los resultados histopatológicos, tipo de acalasia y características demográficas. Se utilizó el programa de análisis estadístico Excel 2019, perteneciente a la gamma de Microsoft Office para Windows y el programa de análisis estadístico SPSS v. 22 de IBM.

### **Consideraciones éticas**

El protocolo fue evaluado por el comité local de investigación del hospital y está sujeto a las normas específicas para este tipo de estudios: reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud y con la Declaración de Helsinki, así como a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica. Antes de iniciar el protocolo, este fue aprobado por el Comité Local o Nacional de investigación y posteriormente se registró en la página [clinicaltrials.com](http://clinicaltrials.com), una vez que se obtuvo el registro institucional. Todos los pacientes y sus representantes legalmente autorizados proporcionaron el

consentimiento informado por escrito con las firmas correspondientes previa explicación amplia en que consiste el procedimiento, así como también de los riesgos y beneficios. Esto se realizó por parte de un médico residente que no tiene ninguna relación con el estudio presente y que estuvo encargado de realizar esta explicación en un ambiente adecuado para este fin. Una vez resueltas todas las potenciales dudas acerca de la participación en el estudio, se procedió a la firma del mismo (Anexo 1).

Es importante mencionar que todos los medicamentos utilizados están incluidos en el cuadro básico del IMSS; los accesorios y el equipo utilizado forman parte de los servicios integrales que tiene el instituto para otorgar atención a nuestros derechohabientes en la realización de los diferentes estudios endoscópicos.

La miotomía peroral endoscópica ha demostrado su eficacia y seguridad en otros estudios, con tasas de éxito similares a las de la miotomía de Heller. Durante la miotomía peroral endoscópica se realizó toma de biopsias de la capa muscular a nivel gástrico, de unión esófago-gástrica y de esófago para caracterizar los hallazgos histológicos en búsqueda de relación entre el estadio de acalasia anatómico patológico y los subtipos de acalasia. Lo anterior con la finalidad de generar conocimiento que pueda ayudar a futuras investigaciones de la etiología de acalasia, hasta ahora desconocida, para poder diseñar un tratamiento etiológico definitivo y no condiciona mayor riesgo que en el paciente que se somete a miotomía peroral endoscópica y no se le realizan biopsias de la capa muscular esofágica. De esta manera se considera un beneficio mucho mayor que el riesgo del procedimiento. Sin embargo, de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de salud se considera como una investigación con un riesgo mayor al mínimo por el tipo de procedimiento a realizar con un balance positivo a favor del beneficio con respecto al riesgo del mismo y además se contó con válvula de seguridad ante cualquier eventualidad o complicaciones durante el procedimiento: los pacientes fueron tratados en nuestro hospital, para esto existió un contacto directo con los servicios de admisión continua, gastroenterología, medicina interna, cirugía general, terapia intensiva o cualquier otro servicio necesario en caso de presentarse algún tipo de complicación. Cabe mencionar, que este procedimiento ha demostrado ser seguro y eficaz, con una tasa de riesgos mínima, sin embargo, nosotros al realizar la toma de biopsias durante la miotomía peroral endoscópica, dejamos hospitalizado al paciente para su evaluación integral posprocedimiento 48 a 96hrs como mínimo previo egreso. Sin embargo, en caso de

presentarse algún evento adverso posterior, los pacientes tuvieron contacto con los investigadores y pudieron acudir a cualquier hora al servicio de admisión continua del hospital donde estará el servicio de gastroenterología las 24hrs enterado de los participantes en este estudio y se brindó la atención necesaria.

Se cuidó la confidencialidad de los participantes para el manejo de los datos en informes, tesis y/o publicaciones que deriven de este proyecto de investigación. Para la protección de identidad, cada paciente se identificó por su número de afiliación y una numeración consecutiva según la fecha de ingreso al estudio. El manejo de los datos fue de uso exclusivo por los investigadores participantes, por lo cual aseguramos que los resultados obtenidos del estudio son estrictamente confidenciales y de uso exclusivamente académico.

Si el paciente no acepta participar en nuestro protocolo se otorgó la misma atención que normalmente se realiza en estos casos por parte del instituto y se brindaron las herramientas médicas o quirúrgicas necesarias para su tratamiento sin ningún tipo de coerción o limitación para ello por parte de los investigadores.

Al final del procedimiento toda esta información estará de forma pública en el portal de [clinicaltrials.com](http://clinicaltrials.com) y en cualquier momento que el paciente lo solicite tiene la posibilidad de que le informemos acerca de los resultados del protocolo de investigación que estamos realizando.

El presente estudio se apegó a lo establecido en:  
– REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

## Recursos, financiamiento y factibilidad

### Recursos humanos

#### MÉDICOS

- *Dr. Oscar Víctor Hernández Mondragón*: Jefe de Servicio del departamento de Endoscopia Gastrointestinal, Médico gastroenterólogo y especialista en endoscopia especializada, así como en modelos biológicos, adscrito al servicio de endoscopia del Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI.
- *Dra. Marina González Martínez*. Médico gastroenterólogo y especialista en Fisiología gastrointestinal adscrita al servicio de endoscopia del Servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI
- *Dr. Omar Michel Solórzano Pineda*, Médico especialista en Cirugía general, cirugía laparoscópica

avanzada y Endoscopia Gastrointestinal adscrito al servicio de endoscopia del Servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI

- *Dr. Enrique Alejandro Blanco Lemus, Médico especialista en Patología adscrito al servicio de Patología del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional s. XXI.*
- *Dr. Raúl Antonio Zamarripa Mottú: Médico especialista en Gastroenterología cursando adiestramiento endoscópico gastrointestinal adscrito al servicio de endoscopia del Hospital de Especialidades UMAE CMN Siglo XXI.*

## Recursos físicos

Instalaciones del servicio de endoscopia del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, unidad de Endoscopia.

## Pacientes

Todos los pacientes incluidos son derechohabientes del IMSS y que acudieron de cualquiera de los 3 niveles de atención, con diagnóstico de acalasia y que se encuentren en evaluación y tratamiento por parte de los servicios de cirugía general, gastroenterología o medicina interna bajo tratamiento con miotomía peroral endoscópica. Se realizó una apertura de expediente en nuestra unidad para su atención integral.

## Recursos Materiales

### Papelería diversa

Sistema de trabajo y equipos del servicio de endoscopia. El equipo de endoscopia es un equipo otorgado por parte de los servicios integrales con los que cuenta el hospital por lo cual no hubo necesidad de solicitar otro tipo de equipamiento especial.

Se utilizó una computadora que forma parte del servicio de endoscopia y donde se integraron las bases de datos de los pacientes de este protocolo.

Máquina de anestesia y monitoreo continuo durante el procedimiento: electrocardiograma, tensión arterial no invasiva, oximetría de pulso, por el servicio de Anestesiología.

## Recursos financieros

Se emplearon los servicios integrales contratados por el instituto para la realización de las miotomías

endoscópicas y para el procesamiento y análisis de biopsias obtenidas. Estos se emplean de manera cotidiana para la realización de los estudios complementarios y de seguimiento de los pacientes en la unidad. Por lo anterior no se destinaron recursos financieros especiales para el estudio.

## Factibilidad

El estudio es factible en nuestra unidad debido a que somos un centro de referencia, contamos con todos los recursos necesarios para llevar a cabo cualquier tipo de procedimiento con los cuidados necesarios y el control adecuado para cualquier procedimiento terapéutico. Además, observamos un promedio de 5 pacientes mensuales por esta patología lo cual hace que la factibilidad del procedimiento sea correcta.

## Resultados

Se reclutaron un total de 42 pacientes con diagnóstico de Acalasia que fueron tratados con miotomía peroral endoscópica en el departamento de Endoscopia Gastrointestinal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de enero de 2017 al 01 de Enero de 2020, que cumplieron los criterios de inclusión. De estos, se eliminaron 4 pacientes debido a que no fue posible tomar las biopsias durante el procedimiento como se observa en la figura 14. Se incluyeron 38 pacientes (15 mujeres y 23 hombres), edad  $52 \pm 15$  años. El tipo de acalasia más frecuente es el tipo 2 en 74% ( $n=28$ ), la presión basal del esfínter esofágico inferior fue de  $34.66 \pm 13.17$  mmHg, el IRP de  $32 \pm 11.4$  mmHg/s y un puntaje de Eckardt de 7 (6-9) puntos. El síntoma principal fue disfagia en 80% ( $n=30$ ) y el tiempo desde el inicio de síntomas hasta diagnóstico de acalasia de 24 (10.5-64.5) meses. Las características basales de la población se resumen en la tabla 2.

En cuanto a la morfología esofágica: el diámetro esofágico fue de  $4 \pm 1.37$  cm y el estadio radiográfico acorde a la clasificación japonesa más frecuente fue recto en 84% ( $n=32$ ), con acalasia terminal en 16% ( $n=6$ , sigmoideo 5, sigmoideo avanzado 1) de los casos.

El hallazgo histopatológico respecto al estadio de acalasia (tabla 3) más frecuente es la ausencia de células ganglionares (agangliosis) en los 3 niveles donde se obtuvieron las biopsias, sin significancia estadística e independientemente si el paciente tiene esófago recto o sigmoideo (porción esofágica: recto  $n=26$  (81.25%)

vs. sigmoideo n=6 (100%), p = 0.84, porción unión esófago-gástrica: recto n= 29 (90.62%) vs. sigmoideo n= 6 (100%), p= 0.22 y porción gástrica: recto n= 30 (93.75%) vs. sigmoideo n= 6 (100%), p= 0.68). Otros hallazgos encontrados fueron 4 casos aislados de fibrosis (porción esofágica: recto n=1 (3.28%), porción unión esófago-gástrica (recto n=1 (3.28%) vs. sigmoideo n= 1 (16.6%), p = 0.29) y porción gástrica (recto n=1 (3.28%) y 3 casos con algún grado de inflamación (esófago recto porción esofágica n= 1(3.28%), porción gástrica: recto n=1 (3.28%) vs. sigmoideo n=1 (16.6%), p= 0.29). Hubo 1 paciente con esófago recto que no mostró ninguna alteración en las biopsias nivel de UEG.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos y el tipo de acalasia (tabla 4), el hallazgo más frecuente fue nuevamente la ausencia de células ganglionares en los 3 niveles pero sin significancia estadística entre los tipos de acalasia (porción esofágica: Tipo I n= 6 (100%) vs. tipo II 27 (96.4%) vs. tipo III n=4 (100%), p= 0.83), UEG: Tipo I n=5 (83.3%) vs. Tipo II n= 27 (96.4%) vs. tipo III n=4 (100%), p= 0.22) y gástricas: Tipo I n= 6 (100%) vs Tipo II n= 29 (92.8%) vs Tipo III n= 4 (100%), p=0.68). Otros hallazgos menos frecuentes pero interesantes y que solo ocurren en pacientes con acalasia tipo II son: fibrosis (porción esofágica n= 1 (3.5%), UEG n= 2 (7.1%), gástrica n= 1(3.5%)) e inflamación (porción gástrica n= 2 (7.1%). Hubo 2 pacientes que no mostraron alteración histológica a nivel de porción UEG (tipo I n=1 y tipo II n= 1).

Investigando si existen factores asociados a estadio de la enfermedad se compararon las características basales de los pacientes con la morfología esofágica (tabla 5), encontrando menor presión basal del EII en los pacientes con esófago sigmoideo con significancia estadística (todos  $34.66 \pm 13.17$  mmHg, esófago recto  $37.2 \pm 12.5$  mmHg vs esófago sigmoideo  $21.0 \pm 6.32$  mmHg, p= 0.004). No se observa significancia estadística al comprar estadio de acalasia con género (p= 0.219), edad (p= 0.807), tipo de acalasia (p=NS), IRP (p=0.33), puntaje de Eckardt (p=0.469), síntoma principal (p=NS), tiempo desde inicio de síntomas hasta diagnóstico (p=0.83) y diámetro esofágico (p=0.52).

Al comparar las características basales de los pacientes con el tipo de acalasia (tabla 6) se observa que existe diferencia intergrupo en el IRP, siendo menor en los pacientes con acalasia tipo 1 (Tipo I  $20.21 \pm 8.48$  vs. Tipo II  $34.65 \pm 10.94$  vs. Tipo III  $31.65 \pm 8.37$ , p= 0.01) y en el diámetro esofágico que es menor en el grupo de acalasia tipo 1 ( Tipo I  $3.16 \pm 1.50$ cm vs. Tipo II  $4.24 \pm 1.19$ cm vs. Tipo III  $3.8 \pm 0.81$ cm, p= 0.02). No

se observa significancia estadística al comparar tipo de acalasia con género (p= 0.32), edad (p=0.06), síntoma principal (p=0.67), tiempo desde inicio de síntomas hasta diagnóstico de acalasia (p=0.27) y estadio de acalasia (p=0.7).

## Discusión

Nuestro trabajo de investigación es uno de los pocos estudios realizados en esófagos humanos *in situ*, ya que analizamos los hallazgos de sujetos con diferentes estadios de acalasia y con todos los tipos de la misma, a quienes se les realizó biopsias durante la miotomía peroral endoscópica. Nuestro objetivo primario fue determinar si existe relación entre los hallazgos histopatológicos en biopsias de la capa muscular respecto al estadio de la enfermedad y demostramos que ningún hallazgo histológico es característico de la acalasia en estadio terminal ni guarda relación con el tipo de acalasia a diferencia de lo reportado previamente en la literatura.

El amplio espectro de cambios histopatológicos que ocurren en acalasia reportados en la literatura (inflamación mientérica con lesión, pérdida subsecuente de células ganglionares, con lesión y fibrosis de nervios mientéricos)<sup>9</sup> ha llevado a proponer que la acalasia puede ser una enfermedad progresiva, catalogando a la acalasia tipo III como la fase más temprana y la acalasia tipo II y tipo I como las fases más tardías<sup>19,24,40</sup>. La máxima progresión de acalasia del cardias corresponde a la acalasia en etapa terminal, definida como aquella acalasia que cursa con un esófago sigmoideo (>6cm de diámetro con desviación de su eje)<sup>8,13,35,36</sup>. La clasificación japonesa distingue 3 tipos de esófago: recto (St), sigmoideo (Sg) y sigmoideo avanzado (aSg) basado en la morfología esofágica en el esofagograma baritado<sup>38</sup> y fue la que utilizamos para definir a los pacientes con acalasia terminal y analizar su relación con los hallazgos histológicos.

Goldblum y colaboradores realizaron un estudio donde compararon los hallazgos de pacientes con acalasia en etapa temprana (n=11, acalasia clásica n=8, acalasia vigorosa n=3) tratados con esofagomiotomía quirúrgica y reportaron que el número de células ganglionares es inversamente proporcional con el grado de fibrosis neural mientérica (p<0.001) basados en que 100% (8/8) de sus pacientes con acalasia clásica tenían disminución o ausencia del número de células ganglionares y 100% (3 /3) de pacientes con acalasia vigorosa tenían inflamación mientérica y número de células ganglionares normal<sup>9</sup>. En nuestro estudio diferimos de esta conclusión ya que encontramos

agangliosis en la mayoría de los pacientes con acalasia, sin evidencia de que predomine la fibrosis en acalasia terminal ni en acalasia tipo I y tampoco encontramos predominio de inflamación en la acalasia no terminal ni en acalasia tipo III. Esto puede estar relacionado con la diferencia tamaño de muestra de ambos estudios (nosotros  $n=38$  vs. Goldblum y cols.  $n=11$ ) y a la clasificación manométrica actual de acalasia, ya que se utilizó manometría convencional en el estudio mencionado y en el presente estudio utilizamos manometría de alta resolución y nos basamos en la clasificación de Chicago V3. En otro estudio publicado más recientemente por Sodikoff J. y colaboradores donde se examinaron biopsias de pacientes con acalasia tratados con esofagectomía laparoscópica ( $n=43$ : tipo I  $n=20$ , tipo II  $n=20$ , tipo III  $n=3$ ), observaron mayor pérdida ganglionar total en los pacientes con acalasia tipo I (Tipo I  $n=19/20$  vs tipo II  $n=13/20$ ,  $p=0.44$ ) y concluyeron que la acalasia tipo I es resultado de la progresión desde la acalasia tipo II o III<sup>40</sup>. Este estudio retrospectivo tiene un número pequeño de pacientes con acalasia tipo III y no analizaron al subgrupo de pacientes con acalasia terminal, lo que puede explicar las diferencias entre su conclusión y los hallazgos de nuestro estudio.

Dentro de nuestro estudio también analizamos la relación que existe entre las características basales de los pacientes evaluados, el estadio y el tipo de acalasia. Encontramos que la presión basal del esfínter esofágico inferior es menor en los pacientes con esófago sigmoideo respecto a pacientes con esófago recto, que el IRP es menor en pacientes con acalasia tipo I y el diámetro esofágico es mayor en acalasia tipo II; sin embargo, desconocemos la importancia clínica de estos hallazgos y es necesario continuar con el seguimiento de estos pacientes para elucidar su posible impacto en la historia natural de la enfermedad. Por otro lado, no encontramos significancia estadística respecto a género, edad, puntaje en escala de Eckardt, síntoma principal, tiempo desde inicio de síntomas hasta diagnóstico de acalasia ni diámetro esofágico, por lo que no pudimos establecer factores asociados al estadio de acalasia; a diferencia de lo reportado por Kato Ryo y colaboradores en su estudio, donde analizaron pacientes con acalasia tratados con cirugía ( $n=59$ : St  $n=34$ , Sg = 21, aSg =4) en 2 grupos acorde a su morfología (sigmoideo y sigmoideo avanzado vs. no sigmoideos). Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad (St 38 (26,46) años vs Sg 56 (39-68) años,  $p<0.01$ ), los meses con síntomas antes de la cirugía (St 39 (24-64) meses vs. Sg

120 (48-240) meses,  $p<0.01$ ), pérdida de peso corporal (St 5 (0-8)kg vs. Sg 0 (0-2) kg,  $p=0.02$ ); sin diferencias en el diámetro transversal en el esofagograma ( St 42 (36-49) mm vs. 44 (39-50) mm,  $p=0.63$ ) ni en el IRP postoperatorio ( St  $n=21$ , IRP 10 (8-13) mmHg vs. Sg  $n=8$  (8-14) mmHg  $p=0.86$ ) (38). Sin embargo, este estudio tiene la importante limitación de que la evaluación de los síntomas no se realizó con el puntaje de Eckardt que podría explicar las diferencias entre sus hallazgos y los nuestros acorde a los síntomas.

Aunque nuestro estudio tiene un tamaño de muestra pequeño, creemos que es debido a la baja prevalencia de la enfermedad a nivel mundial y debido a que el estudio se desarrolla en un centro de referencia nacional con experiencia en endoscopia terapéutica endoluminal (tercer espacio), pudiera reflejar la prevalencia de la enfermedad en nuestro país. Este trabajo contribuye a corroborar y reforzar el conocimiento que se tiene en la literatura mundial.

Una limitante de nuestro estudio es que fue realizado en un único centro, esperamos que en un futuro se puedan ampliar los hallazgos encontrados mediante la realización de un estudio multicéntrico.

## Conclusiones

Los pacientes con acalasia tienen amplio espectro de cambios histopatológicos (agangliosis, fibrosis, grados variables de inflamación) en la capa muscular de la unión esófago-gástrica; no obstante, no existe relación entre estos hallazgos, el estadio ni el tipo de acalasia.

A pesar de que el esófago sigmoideo se asocia a menor presión basal del esfínter esofágico inferior respecto a pacientes con esófago recto (recto  $37.2 \pm 12.5$  mmHg vs. sigmoideo  $21.0 \pm 6.32$ ,  $p=0.004$ ) y la acalasia tipo I se asocia a IRP menor y diámetro mayor respecto a acalasia tipo 2 y 3, se necesitan más estudios para elucidar el posible impacto que tienen estos hallazgos en la historia natural de la acalasia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses alguno.

## Bibliografía

1. Guy E. Boeckxstaens. Acalasia: From Bench to Peroral Endoscopic Myotomy. *Dig Dis* 2016; 34: 476-482.
2. John E. Pandolfino, Andrew J. Gawron. Acalasia, a systematic review. *JAMA* 2015; 313 (18): 1841-1852.
3. Sabine Roman, Peter J. Kahrilas, Francois Mion, Thomas B. Nealis et al. Partial recovery of peristalsis after myotomy for achalasia, more the rule than the exception. *JAMA* 2013; 308 (2): 157-164.

4. Lecea B., Gallego D., Farré R. and Clavé P. Origin and modulation of circular smooth muscle layer contractions in the porcine esophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 779-789.
5. Conklin Jeffrey: Evaluation of esophageal motor function with high resolution manometry. *J Neurogastroenterol motil* 2013; 19: 281-294.
6. Pandolfino John, Roman Sabine, Carlson Dustin, Luger Daniel et al: Distal esophageal spasm in high resolution esophageal pressure topography: Defining clinical phenotypes. *Gastroenterology* 2011; 141: 469-475.
7. Van Hoeij F., Smout P. y Bredenoord A.: Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 1-7.
8. Ellis FG. The natural history of achalasia of the cardia. *Proc R Soc Med*. 1960; 53: 663-6.
9. Goldblum John, Rice Thomas and Richter Joel. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology* 1996; 111: 648-654.
10. Sato H., Nakajima N., Takahashi K., Hasegawa G., Mizuno K., Hasimoto S. et al. Proposed criteria to differentiate heterogeneous eosinophilic gastrointestinal disorders of the esophagus, including eosinophilic esophageal myositis. *World J Gastroenterol* 2017; 23(13): 2414-2423.
11. Sonnenberg Amnon. Hospitalization for Achalasia in the United States 1997-2006. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1680-1685.
12. Nenshi R, Takata J, Stegienko S, et al. The cost of achalasia: quantifying the effect of symptomatic disease on patient cost burden, treatment time, and work productivity. *Surg Innov*. 2010;17(4):291-294.
13. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010; 42: 265-71.
14. Ramchandani M., Nageswar D., Nabi Z., Chavan R., Bapeye A. y Bhatia S. et al: Management of achalasia cardia: Expert consensus statements. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 33 (2018) 1436-1444
15. Hungness Eric, Teitelbaum Ezra, Santos Byron, Arafat Fahd et al. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 228-235.
16. Boeckxstaens Guy E. Achalasia: Virus-Induced euthanasia of neurons?. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1610-1612.
17. Kraichek Robert, Farrugia Gianrico, Pittock Sean, Castell Donald y Lennon Vanda: Nucleolar autoantibody profile of primary achalasia. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):307-311.
18. Storch W., Eckardt V. and Junginger T.: Complement components and terminal complement complex in esophageal smooth muscle of patients with achalasia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002 May; 48 (3): 247-252.
19. Fracco Monica, Brun Paola, Baesso Ilenia, Costantini Mario, Rizzetto Christian y Berto Alessandro et al: T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR receptor and react to HSV-1 antigens. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1598-1609.
20. Rhoof Wout, Hirsch David, Kessing Boudewijn y Boeckxstaens: Efficacy of treatment for patients with achalasia depends on the distensibility of the esophagogastric junction. *Gastroenterology* 2012; 143: 328-335.
21. Gockel Ines, Bohl Juergen, Eckardt Volker y Junginger Theodor: Reduction of interstitial cells of Cajal associated with neuronal nitric oxide synthase in patients with achalasia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 856-864.
22. Gockel Ines, Bohl Juergen Doostkam, Eckardt Volker y Junginger Theodor: Spectrum of histopathologic findings in patients with achalasia reflects different etiologies. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(4): 727-733.
23. Boeckxstaens G.: The lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 13-21.
24. Carlson Dustin y Pandolfino John. High resolution manometry and esophageal pressure topography: Filling the gaps of conventional manometry. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013; 42:1-15.
25. Gosh Sudip, Pandolfino John, Rice John, Clarke John, Kwiatek Monika y Kahrilas Peter: Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Physiol* 2007; 329: 878-885.
26. Goldblum John, Rice Thomas y Richter Joel: Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology* 1996; 111: 648-654.
27. Rohof Wout, Salvador Renato, Annese Vito, Bruley Stanislas: Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013; 144: 718-725.
28. Kahrilas Peter y Boeckxstaens: The spectrum of achalasia: Lessons from studies of pathophysiology and high resolution manometry. *Gastroenterology* 2013; 145: 954-965.
29. Bruley des Varannes S., Chevalier J., Pimont S., Le Neel J-C, Klotz M., Schafer K-H et al: Serum from achalasia patients alters neurochemical coding in the myenteric plexus and nitric oxide mediated motor response in normal human fundus. *Gut* 2006; 55: 319-326.
30. Roman Sabine, Kahrilas Peter, Mion Francois, Neals Thomas, Soper Nathaniel, Poncet Gilles et al: Partial recovery of peristalsis after myotomy for achalasia: more the rule than the exception. *JAMA Surg*. 2013; 148: 157-164.
31. Gyawali C.: Achalasia new perspectives on an old disease. *Neurogastroenterol motil* 2016; 28: 4-11.
32. Hani Albis, Leguizamo Ana María, Carvajal Jhon, Mosqueira Klinger Gabriel y Cost Valeria: How to perform and interpret high resolution esophageal manometry. *Rev Col Gastroenterol* 2015; 30: 74-83.
33. O'Neill Orla, Johnston Brian, Coleman Helen: Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2013 September 21; 19: 5806-5812.
34. Bansal Ajay y Kahrilas Peter: Has high resolution manometry changed the approach to esophageal motility disorders?. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 344-351.
35. Patti MG, Feo CV, Diener U, et al. Laparoscopic Heller myotomy relieves dysphagia in achalasia when the esophagus is dilated. *Surg Endosc*. 1999; 13: 843-7.
36. Sweet MP, Nipomnick I, Gasper WJ, et al. The outcome of laparoscopic Heller myotomy for achalasia is not influenced by the degree of esophageal dilatation. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12: 159-65.
37. Braghetto M, Italo, Csendes J, Attila, Burdiles P, Patricio, Korn B, Owen, & Valera M, José Miguel. (2002). Manejo actual de la acalasia del esófago: revisión crítica y experiencia clínica. *Revista médica de Chile*, 130(9), 1055-1066.
38. Kato Ryo, Nakajima Kiyokazu, Takahashi Tsuyoshi, Tanaka Koji, Miyazaki Yasuhiro, Makino Tomoki et al: Validation of new Japanese classification system for esophageal achalasia. *Esophagus* (2019) 16: 252-257.
39. Goldblum JR, Whyte RL, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia: a morphologic study of 42 resected specimens. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 327-337.
40. Sodikoff J., Lo A., Shetuni B., Kahrilas P., Yang G., Pandolfino E. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28 (1): 139-145.
41. Tottrup A, Fredens K, Funch-Jensen P, Aggestrup S, Dahl R. Eosinophil infiltration in primary esophageal achalasia: a possible pathogenic role. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1894-1899.
42. Jim H., Wang B., Zhang L., Zhao W. Activated Eosinophils are present in Esophageal Muscle in Patients with achalasia of the Esophagus. *Med Sci Monit*, 2018; 24: 2377-2383.

## Anexo 1. Consentimiento informado

### **Acuero para participar en un estudio de investigación**

#### **Nombre de la institución**

Departamento de endoscopia gastrointestinal Centro médico nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social.

#### **Nombre del estudio**

“RELACIÓN ENTRE ETAPA ANATOMO RADIOLÓGICA DE ACALASIA Y HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN BIOPSIAS DE CAPA MUSCULAR DE PACIENTES CON ACALASIA POSTRATADOS CON POEM”

#### **Nombre de la persona a cargo del estudio de investigación (médico del estudio o investigador principal)**

Dr. Oscar Víctor Hernández Mondragón

**DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO:** Servicio de Endoscopías, Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional SIGLO XXI, IMSS.

**TELÉFONO:** 56276900 Ext. 21317 (8)

**LUGAR Y FECHA:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
NÚMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: \_\_\_\_\_

**Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.**

#### **Antecedentes y objetivos del estudio**

La enfermedad que usted tiene se conoce con el nombre de acalasia, la cual es un problema de causa no conocida pero que básicamente consiste en que su esófago no se puede mover correctamente y la unión del esófago con el estómago no se abre al momento de realizar la deglución. La consecuencia de esta

enfermedad puede generarle sensación de atasco del alimento o el agua en el pecho, que la comida se le regrese o incluso puede condicionar pérdida de peso con desnutrición y dolor en el pecho.

Los tratamientos con los que contamos en la actualidad incluyen opciones farmacológicas, endoscópicas y quirúrgicas. Todas tienen efecto limitado y en general las medidas farmacológicas (bloqueadores de canales de calcio 55-75%, isosorbide 49-87%) con efectos adversos de presentación variable que incluyen dolor de cabeza, presión arterial baja, edema o disminución de la frecuencia cardíaca. Las opciones endoscópicas son la inyección de toxina botulínica y la dilatación neumática. La inyección de toxina botulínica tiene una eficacia temporal logrando mejoría en 3 de 4 pacientes al mes de la aplicación pero solo 1 de 2 pacientes mantienen esa mejoría a 1 año posterior. La dilatación neumática presenta mejoría hasta en 9 de cada 10 pacientes pero existe el riesgo de perforación esofágica en 2 de cada 100 pacientes y se asocia a reflujo hasta en 1 de cada 3 pacientes.

El tratamiento que ofrecemos en este momento se llama miotomía peroral endoscópica (POEM) y consiste en realizar un corte en el músculo que impide que el contenido del esófago pase al estómago. Este corte se realiza vía endoscópica y el procedimiento consiste en hacer una incisión en el esófago de 1 a 2 cm, separar las capas de la mucosa del esófago, avanzar el endoscopio a través de las mismas hasta llegar a la unión del esófago con el estómago y en ese punto se realiza un corte controlado a nivel del músculo de la unión esofágo-gástrica. Finalmente se realiza cierre del corte inicial con clips. Este procedimiento es eficaz y seguro y ha demostrado eficacia logrando mejoría en 98% de los pacientes a 6 meses y 88% a 60 meses. La seguridad se ha demostrado ya que los efectos adversos asociados al procedimiento ocurren solo en la minoría de los pacientes (7 de cada 100) e incluyen fuga de aire hacia la piel (enfisema subcutáneo) o hacia el peritoneo (neumoperitoneo) en 7 de cada 100, ruptura de la mucosa del esófago (4 de cada 100), perforación del esófago y hemorragia en 1 de 400. Además la mayoría de las complicaciones se pueden tratar de la misma manera con un endoscopio, sin necesidad de someterlo a procedimiento quirúrgico, que es lo que queremos evitar al realizar este procedimiento.

Debido a que en el pasado no era posible la obtención de muestras de tejido del esófago para su análisis al microscopio en el pasado, existe poco conocimiento de los cambios en las células de las capas del esófago en pacientes con acalasia. Con este método terapéutico actual es posible realizar toma de biopsias (tomar

muestra de tejido) de la capa muscular del esófago durante el procedimiento de la miotomía, sin aumentar la posibilidad de eventos adversos asociados al procedimiento. Esas biopsias se llevarán con médico especialista en Patología para su análisis.

### **Si usted acepta la realización de la toma de biopsias durante la realización de miotomía peroral endoscópica (poem) pasará lo siguiente:**

1. Acudirá a la cita programada para hospitalizarse 1 día antes del procedimiento.
2. Le realizaremos una historia clínica completa que incluye un cuestionario general de sus antecedentes, su padecimiento, exploración física y medicamentos que consume actualmente. Evaluaremos algunos exámenes de laboratorio, radiología e imagen (esofagograma, serie esófago-gastro duodenal) y endoscópicos (Endoscopia alta/ Panendoscopia) realizados previamente. Además se realizará un cuestionario que valora sus síntomas y la frecuencia con la que los presenta. Lo anterior tiene una duración de 60 minutos aproximadamente.
3. Una vez realizado este abordaje, planearemos su cirugía, donde el día previo al procedimiento será usted internado en nuestro hospital y le administraremos algunos medicamentos para prepararlo. Al día siguiente se realizará la cirugía, que sería por vía endoscópica como ya se comentó y durante esta cirugía, le colocaremos un tubo en su garganta para que le permita respirar con ayuda de una máquina durante el procedimiento (el cual dura 2 horas aproximadamente) y posterior a haber realizado el procedimiento pasará a un área de recuperación, se realizarán radiografías de tórax, abdomen y exámenes de laboratorio para posteriormente ser egresado al piso. Ese día por la tarde estará en ayuno y con medicamentos antibióticos, analgésicos y medicamentos que lo mantienen sin náusea y vigilaremos que no presente falta de aire, fiebre ni dolor intenso. Al día siguiente si no existen eventos adversos, realizaremos un estudio llamado esofagograma de material hidrosoluble, el cual consiste en darle a tomar una sustancia que nos permita ver que su cirugía esta adecuadamente y no tiene ninguna complicación, además de que indirectamente nos da información acerca de que tan bien pasa ahora ya el material y que probablemente sería lo mismo que sucedería con los alimentos. De esta forma, se le indicará después dieta líquida, misma que continuará al darlo de

alta y se progresará de forma semanal en su domicilio. Una vez en domicilio, le daremos indicaciones en cuanto a medicamentos, alimentación y su manejo posterior. Y usted acudirá con nosotros nuevamente al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y después de forma anual para realización de los estudios de endoscopía, manometría, pHmetría y esofagograma cronometrado.

**PUNTOS IMPORTANTES:** En caso de decidir participar en el protocolo, debemos aclarar que toda su información es completamente confidencial y que su identificación será por medio de un número arbitrario asignado a su caso, al cual solamente los investigadores tendremos derecho a revisar, esto tanto en el expediente físico como en el electrónico y esta información será de esta forma completamente confidencial, teniendo protección a su privacidad.

Además, en caso de presentarse algún tipo de complicación durante o después del estudio,

tendremos el apoyo de distintos servicios del hospital por lo cual su seguridad estará cubierta

completamente, además de que contará con teléfonos de apoyo del hospital y del servicio de endoscopía, así como del investigador principal en caso de cualquier tipo de eventualidad durante el desarrollo del protocolo.

Los investigadores que participan en este protocolo no tienen ningún tipo de remuneración derivada de todos los resultados del mismo, ni de publicaciones ni toda la información derivada de él, tampoco existe apoyo por parte de ningún tipo de industria médica para el desarrollo del mismo. Finalmente, mencionar que usted TAMPOCO recibirá ningún tipo de compensación o apoyo económico para la participación en este protocolo ya que su participación es voluntaria y el interés es puramente académico con el objetivo de obtener conocimiento científico al tiempo que se le brinda una alternativa de tratamiento mejor a las que ya existen en la actualidad.

Este protocolo será abierto y será ingresado al portal [clinicaltrials.com](http://clinicaltrials.com) una vez aprobado por el comité de ética del hospital y en caso de que exista alguna duda con respecto a los resultados obtenidos, usted tendrá el derecho de discutirlos con los investigadores principales, así como todas las dudas derivadas de la lectura del presente documento.

Cabe mencionar finalmente que este protocolo está apegado a los lineamientos de las buenas

prácticas clínicas y a los lineamientos éticos internacionales que rigen todo protocolo de investigación médica en pacientes.



## Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor al: DR OSCAR VICTOR HERNANDEZ MONDRAGON adscrito al Servicio de Endoscopia H. Siglo XXI con el correo electrónico: mondragonmd@yahoo.co.uk, al teléfono: 56276900 extensión 21318, o al Dr. Raúl Antonio Zamarripa Mottú, médico en adiestramiento en endoscopia gastrointestinal del servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI con el correo raulzm735@gmail.com o al Teléfono: 56276900 extensión 21318 o 21317.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadores Responsables: Dr. Raúl Antonio Zamarripa Mottú, Dr. Oscar Víctor Hernández Mondragón.

Colaboradores: Dr. Omar Michel Solórzano Pineda.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Si firma esta forma:

Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio. Permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio. Se otorga el permiso para que pueda publicarse información en libros, revistas, diarios o reuniones científicas, donde no su privacidad quedará garantizada. Finalmente, se dará permiso a los investigadores para compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital

o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo fecha y hora

Nombre de él/la testigo en letra de molde

Firma del testigo fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Firma del médico que explica el consentimiento fecha y hora

## Anexo 2. Hoja de recolección de datos protocolo biopsias en acalasia

Nombre: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

### Datos del paciente

Edad (años): \_\_\_\_\_ Género: Mujer (1) Hombre (2)  
Subtipo de acalasia: Tipo 1 (1), Tipo 2 (2), Tipo 3 (3).  
Tiempo de inicio de síntomas hasta diagnóstico de acalasia: \_\_\_ años.

Síntoma predominante: Disfagia (1), Dolor torácico (2), regurgitación (3), pérdida de peso (4)

Puntaje en escala de Eckardt obtenido: \_\_\_\_ puntos.

## Histopatología

Número de células ganglionares: \_\_\_\_\_ células por campo de alto poder.

Infiltrado inflamatorio en capa muscular de unión esófago-gástrica: Si (1) No (0)

Ganglionitis: Si (1) No(0)

Neuritis mientérica: Si (1) No (0)

Número de linfocitos en capa muscular de unión esófago-gástrica: \_\_\_\_ células por campo de alto poder.

Número de eosinófilos en capa muscular de unión esófago-gástrica: \_\_\_\_ células por campo de alto poder.

Presencia de fibrosis en capa muscular de unión esófago-gástrica: No (0), Si: Leve (1), Moderada (2), severa (3).

## Esofagograma y manometría esofágica de alta resolución

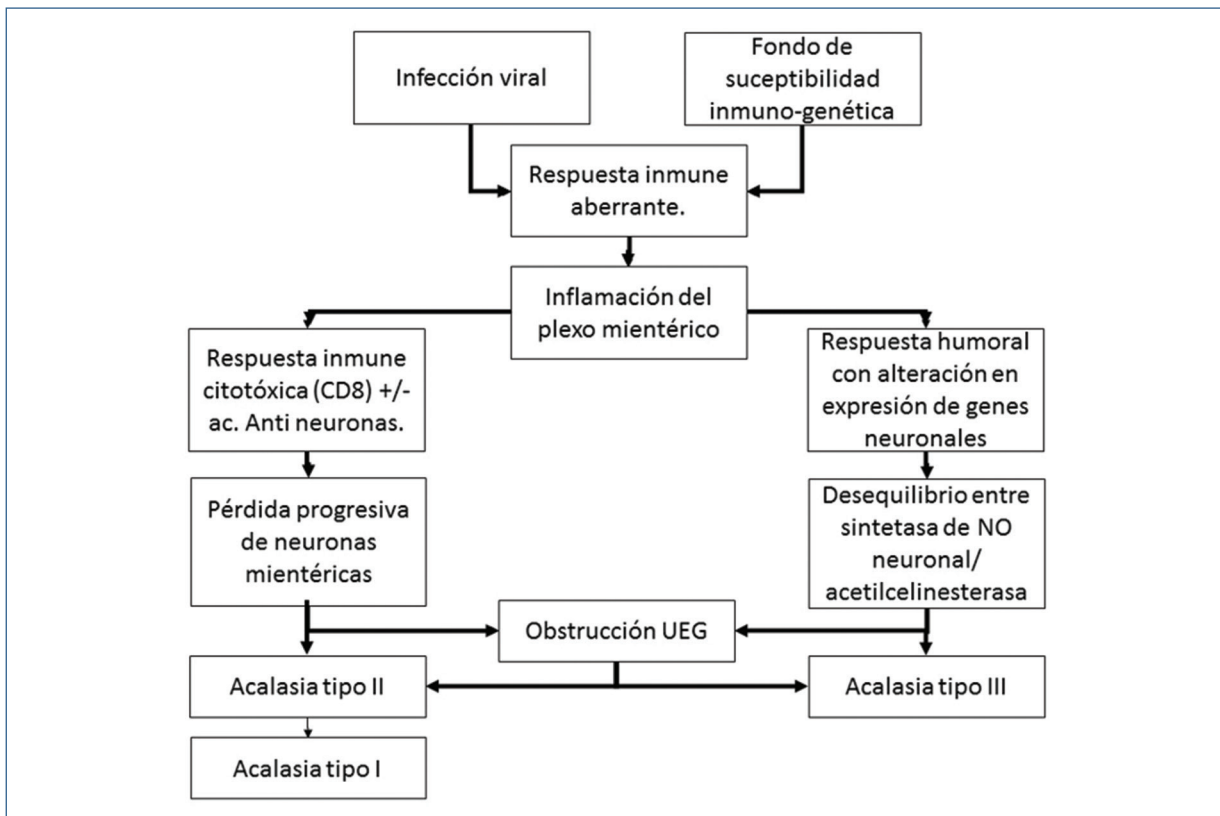
Estado anatomo-radiológico del esófago: No dilatado (1), dilatado menor de 10cm (3), dilatado mayor de 10cm (3), sigmoideo (4).

Esfínter esofágico inferior:

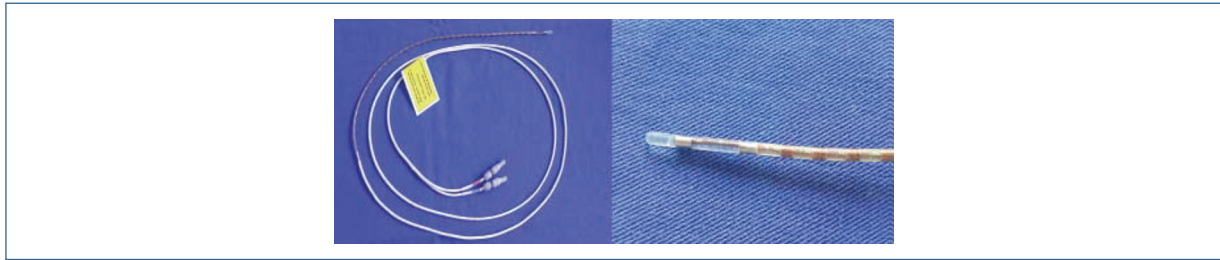
Basal: \_\_\_\_ mmHg IRP: \_\_\_\_ mmHg

Ondas peristálticas fallidas: %, ondas con panpresurización: %, Ondas prematuras: %.

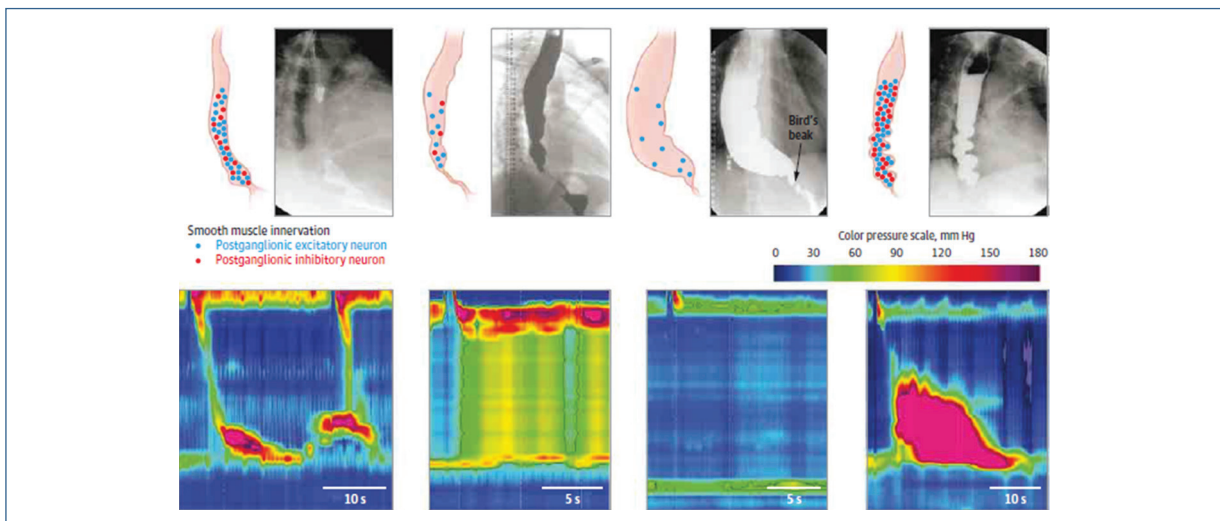
## Anexo 3. Figuras referidas en el texto



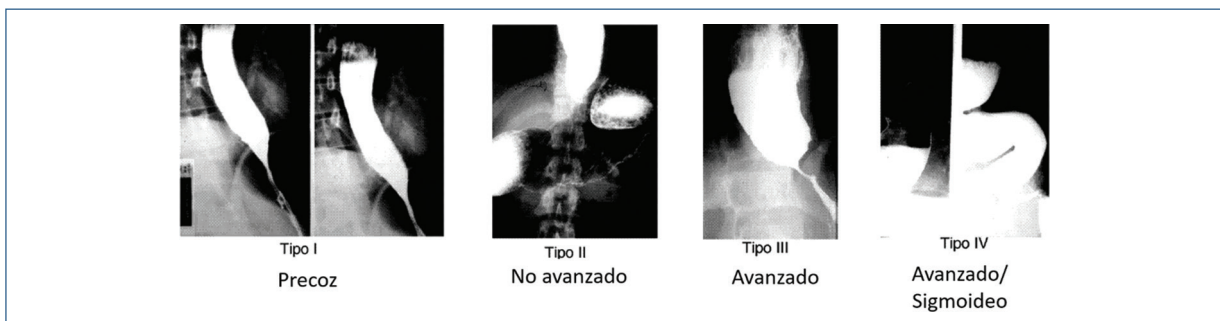
**Figura 1.** Representación esquemática del modelo fisiopatológico detrás de los subtipos manométricos de acalasia. Adaptado de Kahrilas y Boeckxstaens<sup>28</sup>.



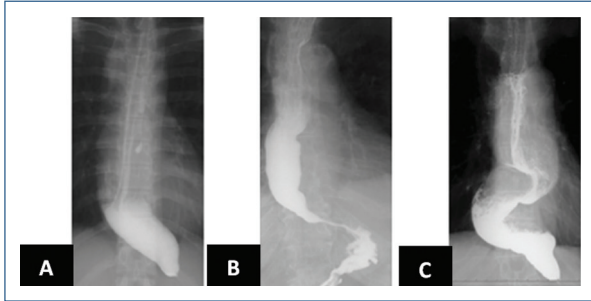
**Figura 2.** A. Catéter de manometría de alta resolución. B. Sensores del catéter<sup>5</sup>.



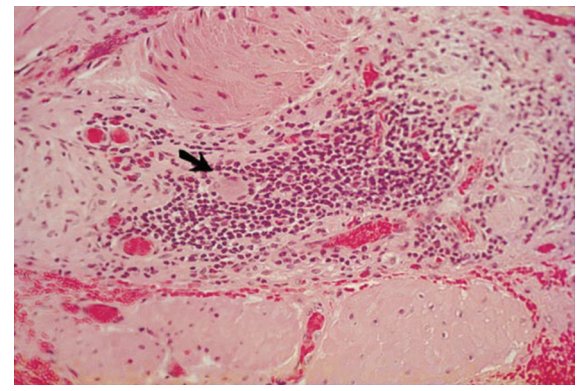
**Figura 3.** Representación esquemática con hallazgos en esofagograma y manometría esofágica de alta resolución de: A. Obstrucción al tracto de salida de la unión esófago gástrica: Relajación del EEI alterada, peristalsis normal o alterada, sin cumplir criterios de acalasia. B. Acalasia tipo II, C: Acalasia tipo I. D. Acalasia tipo III<sup>2</sup>.



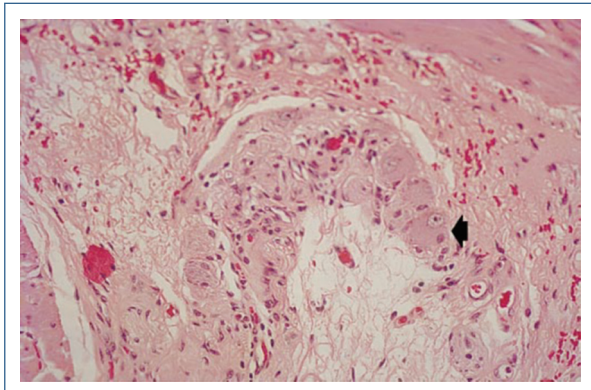
**Figura 4.** Estadio anatómico-radiológico acorde a diámetro y trayecto esofágico<sup>26</sup>.



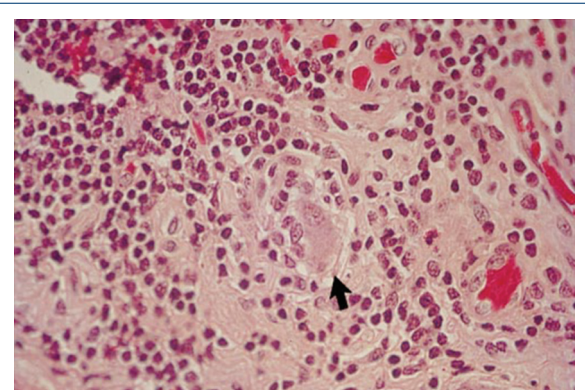
**Figura 5.** Se dibuja una línea recta paralela al eje mayor esofágico y el eje mayor del esófago distal a la zona angulada y se determina el ángulo de la interacción de ambas líneas (ángulo alfa). Se observan los 3 tipos de esófago: A) Recto, St: ángulo alfa  $\geq 135^\circ$ , B) Sigmoide, Sg: ángulo alfa entre  $90^\circ$  y  $135^\circ$  y C) Sigmoide avanzado, aSg: ángulo  $<90^\circ$ <sup>38</sup>.



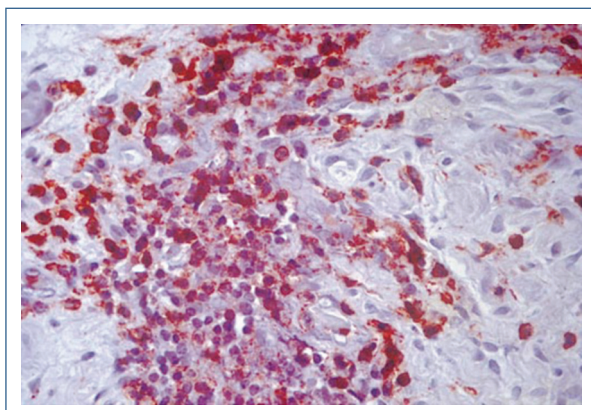
**Figura 8.** Plexo mientérico de 1 paciente con acalasia tipo III, mostrando inflamación moderada de predominio linfocítico, rodeando células ganglionares (flecha) y los nervios mientéricos. Se observó un número normal de células ganglionares.



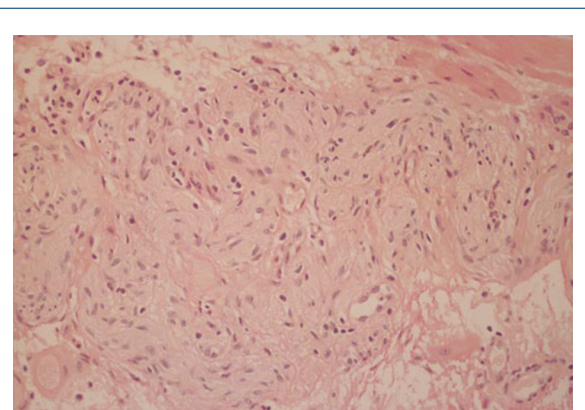
**Figura 6.** - Plexo mientérico de 1 paciente con adenocarcinoma intramucoso asociado a Barrett. Las células ganglionares son fácilmente identificables (flecha) y existe inflamación linfocítica escasa.



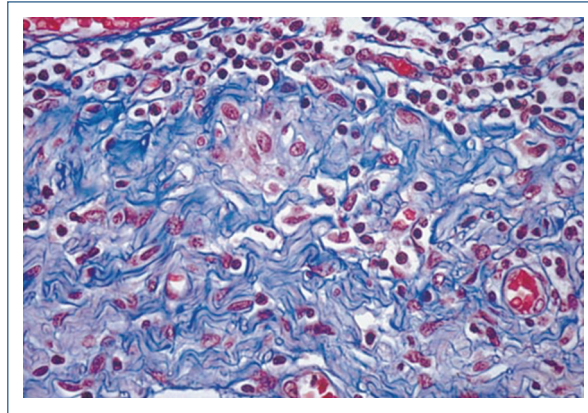
**Figura 9.** Vista con gran magnificación del plexo mientérico de un paciente con acalasia tipo I. Se observa infiltrado linfocítico infiltrante, incluyendo infiltrado en el citoplasma de la célula ganglionar (flecha).



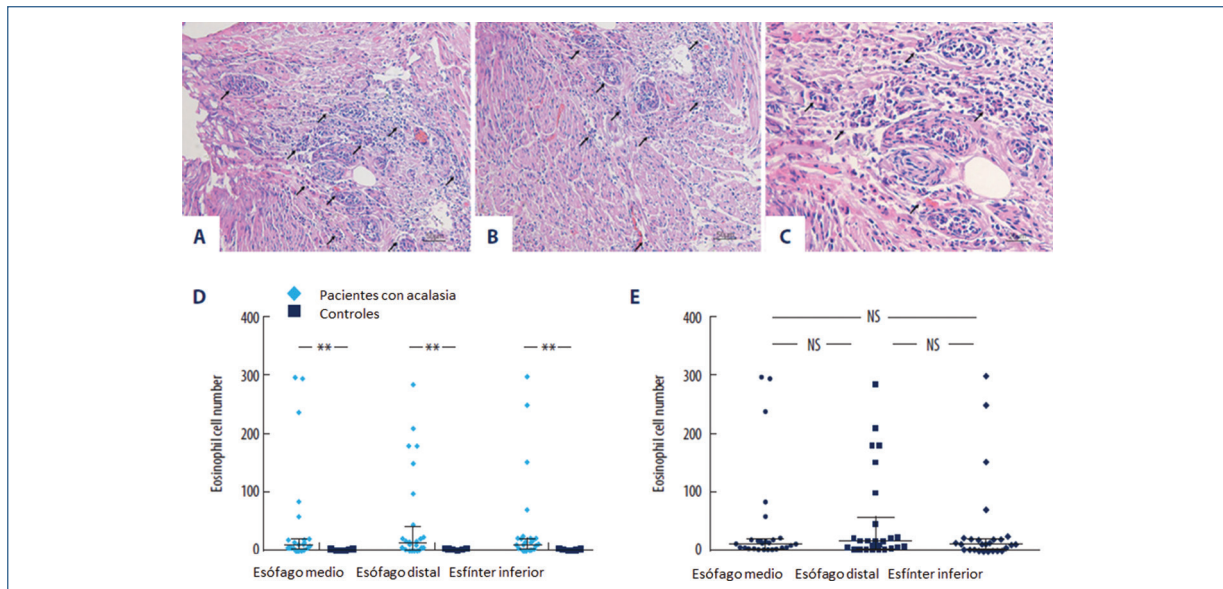
**Figura 7.** Plexo mientérico de un paciente con acalasia con tinción de inmunohistoquímica (leu 22, para linfocitos T), mostrando tinción de linfocitos T mayoritariamente.



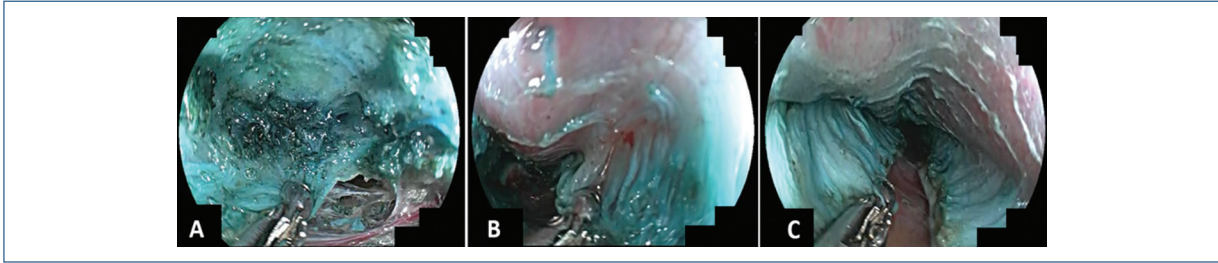
**Figura 10.** Plexo mientérico de 1 paciente con acalasia tipo I, mostrando un nervio fibrosado con mínima cantidad de infiltrado inflamatorio linfocítico. En este caso se observaron escasas células ganglionares.



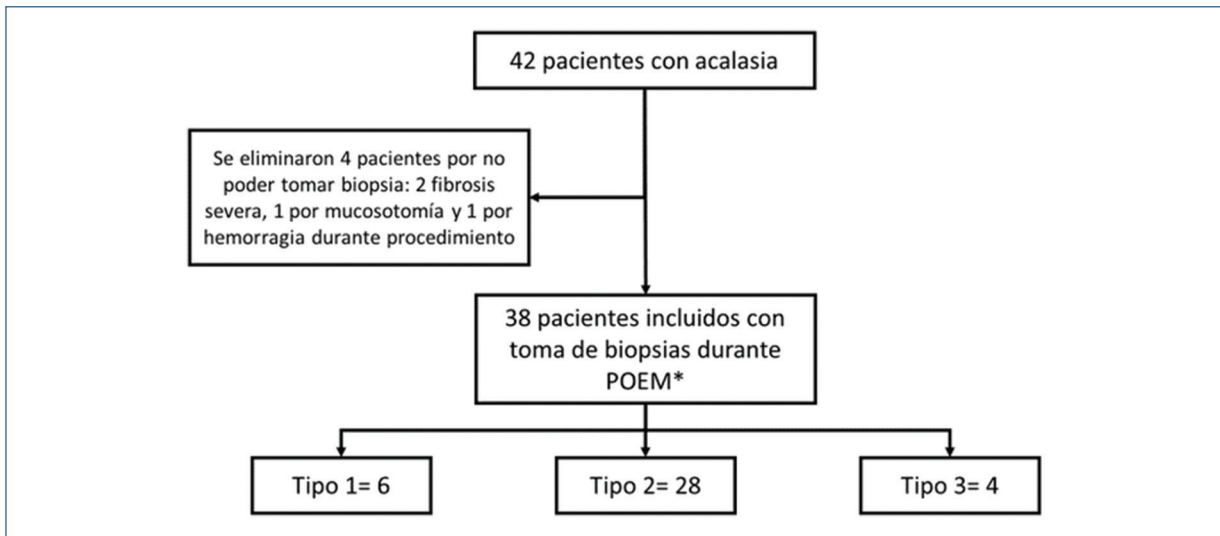
**Figura-11.** Vista a gran aumento de un plexo mientérico de un paciente con acalasia tipo I (mismo que en la figura 8). Este nervio muestra gran fibrosis y una pequeña cantidad de infiltrado inflamatorio dentro y rodeando el nervio fibroso.



**Figura 12.** Capa muscular externa del esófago de pacientes con acalasia mostrando eosinofilia. A) Microfotografía de la histología de la muscular externa del esófago en un paciente con acalasia que muestra inflamación severa con eosinofilia. Hematoxilina y eosina (H y E), 200x. B) Microfotografía de la histología de la capa muscular externa del esófago en un paciente con acalasia que muestra inflamación severa con eosinofilia, H y E, 200x. C) Microfotografía de la histología de la capa muscular externa del esófago en un paciente con acalasia que muestra inflamación severa con eosinofilia. H y E, 400x. D) Número de eosinófilos en la capa muscular esofágica por regiones en pacientes con acalasia, comparado con controles. E) Número de eosinófilos en la capa muscular esofágica por regiones en el esófago de pacientes con acalasia. NS= no significativo, \*\*=  $p < 0.05$ <sup>42</sup>.



**Figura 13.** Toma de biopsias de la capa muscular durante la miotomía peroral endoscópica (B-POEM). **A)** Toma de biopsias a nivel de unión esófago-gástrica parte gástrica. **B)** Toma de biopsias a nivel de unión esófago-gástrica. **C)** Toma de biopsias a nivel de unión esofagogástrica parte esofágica.



**Figura 14.** Flujograma de la selección de pacientes.

## Anexo 4. Tablas referidas en el texto

Tabla 1. Variables y escalas de medición

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala De medición	Unidad De medición
Edad	Número de años cumplidos en un sujeto.	Se consideran años cumplidos transcurridos y once meses 29 días después del último año cumplido.	Cuantitativa discreta	Numérica	Años
Genero	Definición conceptual: categoría a la cual se asigna a un individuo según el sexo al que pertenece.	Se considera género femenino y masculino.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Hombre=1 Mujer=2
Subtipo de acalasia	Clasificación del tipo de acalasia acorde a los criterios de Chicago V3: tipo 1, tipo 2 o tipo 3, relacionado con el pronóstico posterior al tratamiento.	Presentar complicaciones en menos del 3% de los procedimientos y que sean autolimitados o resueltos endoscópicamente.	Cualitativa ordinal	Numérica	Tipo 1 = 1 Tipo 2= 2 Tipo 3= 3
Síntoma predominante	Los síntomas de la acalasia son disfagia, definida como la dificultad para la deglución con sensación de atasco de alimento; el dolor torácico definido como dolor retroesternal opresivo y la regurgitación, definida como el paso involuntario del alimento del esófago distal al esófago proximal, hipofaringe o faringe.	Se determinará el síntoma principal del paciente asociado a acalasia: disfagia, dolor torácico o regurgitación evaluado mediante la escala de Eckardt, escala evaluadora que ha demostrado adecuada correlación en los pacientes con acalasia y su respuesta terapéutica.	Cualitativa	Ordinal	Disfagia=1 Dolor torácico=2 Regurgitación=3 Pérdida de peso (4)
Estado radiográfico del esófago	Descripción anatómica radiológica de los pacientes con acalasia acorde a la clasificación japonesa: A) Recto, St: ángulo alfa $\geq 135^\circ$ , B) Sigmoido, Sg: ángulo alfa entre $90^\circ$ y $135^\circ$ y C) Sigmoido avanzado, aSg: ángulo $<90^\circ$ .	Se determinará la morfología esofágica acorde a los hallazgos en el esofagograma en recto o sigmoido para definir acalasia en etapa terminal.	Cualitativa ordinal	Nominal	Recto= 1. Sigmoido = 2. Sigmoido avanzado = 3.
Presión basal del esfínter esofágico inferior	La presión basal del esfínter esofágico inferior es la presión obtenida a medir durante 30 segundos la presión del esfínter esofágico inferior sin degluciones.	Presión obtenida al tener el catéter en posición correcta y haber transcurrido 30s sin degluciones al inicio del estudio.	Cuantitativo continuo	Numérica	Milímetros de mercurio
Presión de relajación integrada.	Cuantifica la relajación de la unión esófago gástrica en lo completo y la persistencia, reportando la presión de la unión esófago gástrica media por los 4 segundos de mayor relajación completa en la ventana de los 10 segundos después del trago.	El límite superior del rango de referencia para el IRP con la instrumentación es menos de 15mmHg.	Cuantitativo continuo	Numérica	Milímetros de mercurio.

(Continúa)

**Tabla 1.** Variables y escalas de medición (Continuación)

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala De medición	Unidad De medición
Presión máxima de relajación del esfínter esofágico inferior.	Componente de la evaluación de la relajación de unión esófago gástrica, representa el período de máxima despresurización del esfínter esofágico inferior durante el aclaramiento esofágico.	Medición de la relajación máxima del esfínter esofágico inferior durante la deglución.	Cuantitativo continuo	Numérica	Milímetros de mercurio.
Ondas peristálticas fallidas.	Se definen como ondas con valor de integral de contracción distal (DCI) menor a 100mmHg/cm/seg.	Porcentaje de ondas con DCI menor a 100mmHg/cm/seg.	Cuantitativa discontinua	Numérica	Porcentaje
Ondas con panpresurización	Presurización uniforme de 30mmHg o más que se extiende desde el esfínter esofágico superior a la unión esófago gástrica	Se determinará el porcentaje de ondas con presurización uniforme desde el esfínter esofágico superior a la unión esófago gástrica.	Cuantitativa discontinua	Numérica	Porcentaje
Ondas prematuras.	Ondas contráctiles esofágicas con latencia distal menor a 4.5 segundos.	Porcentaje de ondas con latencia distal menor a 4.5 segundos.	Cuantitativa discontinua	Numérica	Porcentaje
Ondas rápidas.	Contracción con velocidad del frente contráctil mayor de 9 cm/ segundo y latencia distal menor de 4.5segundos.	Porcentaje de ondas con velocidad del frente contráctil mayor de 9cm/segundo y latencia distal menor de 4.5segundos.	Cuantitativa discontinua	Numérica	Porcentaje
Ondas débiles.	Se definen como ondas con valor de integral de contracción distal (DCI) mayor a 100mmHg/cm/seg pero menor a 450mmHg/cm/seg.	Se determinará el porcentaje de ondas con DCI mayor a 100mmHg/cm/seg pero menor a 450mmHg/cm/seg.	Cuantitativa discontinua	Numérica	Porcentaje
Ondas retrógradas.	Ondas peristálticas de duración e intensidad variables caracterizadas por propagación en dirección al esfínter esofágico superior y dificultan el aclaramiento esofágico.	Porcentaje de ondas retrógradas durante la deglución	Cuantitativa discontinua	Numérica	Porcentaje
Número de células ganglionares.	Cantidad de células ganglionares presentes en capa muscular de unión esófago-gástrica.	Presencia o ausencia de células ganglionares en plexo mientérico en biopsias obtenidas mediante POEM	Cuantitativa continua	Numérica	Células por campo de alto poder.
Infiltrado inflamatorio en capa muscular de unión esófago-gástrica.	Aumento de la cantidad de células inflamatorias en la capa muscular de la unión esófago-gástrica.	Presencia o ausencia de células inflamatorias en mayor cantidad de lo habitual en la capa muscular de la unión esófago-gástrica.	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Si=1 No=0
Infiltrado inflamatorio periganglionar (ganglionitis) en plexo mientérico.	Infiltrado inflamatorio de linfocitos dentro de citoplasma de las células ganglionares.	Presencia o ausencia de infiltrado inflamatorio de linfocitos dentro de las células ganglionares.	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Si=1 No=0

(Continúa)



**Tabla 1.** Variables y escalas de medición (Continuación)

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala De medición	Unidad De medición
Infiltrado inflamatorio perineural en plexo mientérico (neuritis mientérica).	Infiltrado inflamatorio de linfocitos dentro o rodeando los nervios mientéricos.	Presencia o ausencia de infiltrado inflamatorio de linfocitos dentro o rodeando los nervios mientéricos	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Si=1 No=0
Número de linfocitos en capa muscular de unión esófago-gástrica.	Cantidad de linfocitos por campo de alto poder en la capa muscular de la unión esófago-gástrica	Cantidad de linfocitos por campo de alto poder en la capa muscular de la unión esófago-gástrica	Cuantitativa continua	Numérica	Células por campo de alto poder.
Número de eosinófilos en capa muscular de unión esófago-gástrica.	Cantidad de eosinófilos por campo de alto poder en la capa muscular de la unión esófago-gástrica	Cantidad de eosinófilos por campo de alto poder en la capa muscular de la unión esófago-gástrica	Cuantitativa continua	Numérica	Células por campo de alto poder.
Presencia de fibrosis en capa muscular de unión esófago-gástrica.	Sustitución del parénquima del plexo mientérico por fibras de colágeno.	Presencia o ausencia de sustitución del plexo mientérico por fibras de colágeno, evaluado con la tinción de tricómico de Masson, gradado como leve, moderada y severa.	Cualitativa ordinal	Nominal	Fibrosis leve =1, moderada=2 o severa = 3.

**Tabla 2.** Características basales de la población

Total	n=38
Hombre/ Mujer, n(%) <sup>a</sup>	23 (60.5)/ 15 (39.5)
Edad (años) <sup>b</sup>	52 ± 15
Tipo de acalasia, n(%) <sup>a</sup>	
Tipo I	6 (15.8)
Tipo II	28 (73.7)
Tipo III	4 (10.5)
Presión Basal del EEI (mmHg) <sup>b</sup>	34.66 ± 13.17
IRP (mmHg) <sup>b</sup>	32 ± 11.4
Índice de Eckardt <sup>c</sup>	7 (6, 9)
Síntoma principal, n(%) <sup>a</sup>	
Disfagia	30 (78.9)
Dolor torácico	6 (15.8)
Regurgitación	2 (5.3)
Pérdida de peso	0
Inicio de síntomas hasta el diagnóstico (meses) <sup>c</sup>	24 (10.5, 64.5)
Diámetro esofágico (cm) <sup>b</sup>	4 ± 1.37
Estadio de acalasia, n(%) <sup>a</sup>	
Esófago recto	32 (84)
Esófago sigmoideo	6 (16)

<sup>a</sup>Los valores son presentados en porcentaje<sup>b</sup>Los valores son presentados como media y DE<sup>c</sup>Los valores son presentados como mediana y RIC.**Tabla 3.** Hallazgos histopatológicos vs. estadio de acalasia

Biopsia	Estadio de acalasia		p*
	Recto n= 32	Sigmoideo n=6	
Biopsia porción esofágica n (%)			
Ninguno	0	0	-
Fibrosis	1 (3.28)	0	-
Células ganglionares ausentes	26 (81.25)	6 (100)	0.84
Inflamación	0	0	-
Biopsias porción UEG n (%)			
Ninguno	2 (6.56)	0	-
Fibrosis	1 (3.28)	1 (16.6)	0.29
Células ganglionares ausentes	29 (90.62)	6 (100)	0.22
Inflamación	0	0	-
Biopsias porción gástrica n (%)			
Ninguno	0	0	-
Fibrosis	1 (3.28)	0	-
Células ganglionares ausentes	30 (93.75)	6 (100)	0.68
Inflamación	1 (3.28)	1 (16.6)	0.29

\*  $\chi^2$

**Tabla 4.** Hallazgos histopatológicos vs. tipo de acalasia

Biopsia	Tipo de acalasia			P*
	Tipo I n=6	Tipo II n=28	Tipo III n=4	
Biopsia porción esofágica n (%)				
Ninguno	0	0	0	-
Fibrosis	0	1 (3.5)	0	-
Células ganglionares ausentes	6 (100)	27 (96.4)	4 (100)	0.832
Inflamación	0	0	0	-
Biopsias porción UEG n (%)				
Ninguno	1 (16.6)	1 (3.5)	0	-
Fibrosis	0	2 (7.1)	0	-
Células ganglionares ausentes	5 (83.3)	27 (96.4)	4 (100)	0.227
Inflamación	0	0	0	-
Biopsias porción gástrica n (%)				
Ninguno	0	0	0	-
Fibrosis	0	1 (3.5)	0	-
Células ganglionares ausentes	6 (100)	26 (92.8)	4 (100)	0.686
Inflamación	0	2 (7.1)	0	-

**Tabla 5.** Características basales vs. estadio de la enfermedad

Variable	Todos n= 38	Esófago recto n= 32	Esófago sigmoideo n=6	p
Género n (%) <sup>a</sup>				
Hombre	23 (60.5)	18 (56.25)	5 (83.3)	0.219
Mujer	15 (39.5)	14 (43.75)	1 (16.6)	0.807
Edad <sup>b</sup>	52 ± 15	52 ± 16.4	50.5 ± 12.9	
Tipo de acalasia n (%) <sup>a</sup>				
Tipo 1	6 (15.8)	4 (12.5)	2 (33.3)	-
Tipo 2	28 (73.7)	24 (75)	4 (66.6)	-
Tipo 3	4 (10.5)	4 (12.5)	0	-
IRP, mmHg <sup>b</sup>	32 ± 11.4	32.8 ± 10.5	27.8 ± 16.0	0.33
Presión basal del EEI, mmHg <sup>b</sup>	34.66 ± 13.17	37.2 ± 12.5	21.0 ± 6.32	0.004
Índice de Eckardt, puntos <sup>c</sup>	7 (6-9)	7 (6-7.5)	7 (6-8)	0.469
Síntoma principal n (%) <sup>a</sup>				
Disfagia	30 (78.9)	25 (78.1)	5 (83.3)	-
Dolor torácico	6 (15.8)	5 (15.6)	1 (16.6)	-
Regurgitación	2 (5.3)	2 (6.25)	0	-
Pérdida de peso	0	0	0	-
Tiempo desde inicio hasta diagnóstico, meses <sup>c</sup>	24 (10.5-64.5)	24 (10.5-64.5)	24 (10-60)	0.83
Diámetro esofágico, cm (media, DE) <sup>b</sup>	4 ± 1.37	4.02 ± 1.25	4.12 ± 1.21	0.52

<sup>a</sup>Los valores son presentados en porcentaje, X<sup>2</sup>

<sup>b</sup>Los valores son presentados como media y DE, t de Student

<sup>c</sup>Los valores son presentados como mediana y RIC, U de Mann Whitney.

**Tabla 6.** Características basales vs. tipo de acalasia

Características basales	Tipo de acalasia				"p"
	Todos n= 38	Acalasia tipo I n= 6	Acalasia tipo II n= 28	Acalasia tipo III n= 4	
Género, n(%) <sup>a</sup>					
Hombre	23 (60.5)	5 (83.3)	15 (53.6)	3 (75)	0
Mujer	15 (39.5)	1 (16.7)	13 (46.4)	1 (25)	0.32
Edad (años) <sup>b</sup>	52 ± 15	44 ± 16.81	51.46 ± 15.38	67.5 ± 4.6	0.06
Presión del EEI Basal (mmHg) <sup>b</sup>	34.66 ± 13.17	23.11 ± 10.09	36.59 ± 12.7	38.47 ± 13.75	0.06
IRP (mmHg) <sup>b</sup>	32 ± 11.4	20.21 ± 8.48	34.65 ± 10.94	31.65 ± 8.37	0.01
Índice de Eckardt <sup>c</sup>	7 (6-9)	7 (6, 7.5)	7.2 (6, 9)	5 (5, 8.75)	0.18
Síntoma principal, n(%) <sup>a</sup>					
Disfagia	30 (78.9)	6 (100)	21 (75)	3 (75)	0.67
Dolor torácico	6 (15.8)	0	5 (17.9)	1 (25)	-
Regurgitación	2 (5.3)	0	2 (7.1)	0	-
Perdida de peso	0	0	0	0	-
Inicio de síntomas hasta el diagnóstico (meses) <sup>c</sup>	24 (10.5-64.5)	18 (8.75, 111)	24 (9.5, 57)	78 (18, 390)	0.27
Diámetro esofágico (cm) <sup>b</sup>	4 ± 1.37	3.16 ± 1.50	4.24 ± 1.19	3.8 ± 0.81	0.02
Estadio de acalasia, n(%) <sup>a</sup>					0.24
Esófago recto	32 (84)	4 (12.5)	24 (75)	4 (12.5)	-
Esófago sigmoideo	6 (16)	2 (33.3)	4 (66.6)	0	-

<sup>a</sup>Los valores son presentados en porcentaje, X<sup>2</sup>

<sup>b</sup>Los valores son presentados como media y DE, ANOVA

<sup>c</sup>Los valores son presentados como mediana y RIC, Kruskal Wallis