

# TME primarios por alteración de la peristalsis y TME secundarios a enfermedades generales (esclerodermia, diabetes, esofagitis eosinofílica)

M. T. Pérez Fernández



## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los diferentes trastornos motores esofágicos primarios por alteración de la peristalsis y los secundarios a diferentes enfermedades sistémicas, como esclerodermia, diabetes mellitus y esofagitis eosinofílica.
- Identificar dichos trastornos motores mediante los registros manométricos y los criterios de la clasificación de Chicago versión 4.0.
- Sospechar la presencia de trastornos motores esofágicos basándose en los síntomas del paciente y su patología de base.
- Aplicar un adecuado manejo diagnóstico y terapéutico a dichos pacientes.

## TME PRIMARIOS POR ALTERACIÓN DE LA PERISTALSIS

La clasificación de Chicago versión 4.0 de los trastornos motores esofágicos (TME) considera trastornos de la peristalsis los siguientes TME: contractilidad ausente (CA), espasmo esofágico distal (EED), esófago hipercontráctil (EH) y motilidad esofágica ineficaz (MEI) (Tabla 11-1).

Para considerar a un TME un trastorno de la peristalsis debemos descartar previamente la presencia de un trastorno de obstrucción de salida de la unión esofagogástrica (v. tema 10), por lo que la relajación de la unión esofagogástrica (UEG) en estos pacientes debe ser adecuada, es decir, la presión de relajación integrada (IRP) debe ser normal.

El diagnóstico manométrico se basa en los hallazgos de las 10 degluciones líquidas que se realizan en la posición primaria (habitualmente en decúbito supino). Si en la posición secundaria (en sedestación) o en los test de provocación se obtienen hallazgos discordantes, debería reconsiderarse el diagnóstico y valorar la realización de otras pruebas de apoyo.

También hay que tener en cuenta que ante el hallazgo de patrones manométricos de EED y de EH (al igual que ocurre con la obstrucción al flujo de la UEG) solo se consideran diagnósticos clínicamente relevantes si se acompaña de síntomas sugerentes, como disfagia o dolor torácico no cardíaco, y cuando están apoyados por otras exploraciones complementarias.

### Contractilidad ausente

#### Definición, epidemiología y fisiopatología

La contractilidad ausente (CA) consiste en la ausencia de peristalsis o contractilidad del cuerpo esofágico, por lo que se caracteriza por ondas fallidas en todas las degluciones pero,

a diferencia de lo que ocurre en la acalasia, el esfínter esofágico inferior (EEI) presenta una relajación posdeglutoria adecuada.

Este trastorno afecta sobre todo a mujeres (en proporción 3/1) entre la 5ª y 6ª década de la vida, y es frecuente su asociación con enfermedades reumatológicas sistémicas autoinmunes (81 %), especialmente con la esclerodermia (64 %), aunque también se ha asociado con otras enfermedades reumatológicas, como lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimiositis y dermatomiositis, así como con enfermedades no reumatológicas, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), y menos frecuentemente con esofagitis rídica o por radiación, sarcoidosis, enfermedades neuromusculares como esclerosis múltiple o distrofia miotónica, o complicaciones quirúrgicas, por ejemplo, posfunduplicatura. Finalmente, también se ha asociado esta entidad al uso crónico de fármacos o tóxicos, como este-

**Tabla 11-1. Trastornos de la peristalsis dentro de la clasificación de Chicago versión 4.0 de los trastornos motores esofágicos**

#### Trastornos del flujo de la salida de la UEG:

- Acalasia: Tipos I, II, III
- Obstrucción al flujo de la UEG

#### Trastornos de la peristalsis

- Contractilidad ausente
- Espasmo esofágico distal
- Esófago hipercontráctil
- Motilidad esofágica ineficaz

#### Motilidad esofágica normal

Adaptada de: Yadlapati R et al. Neurogastroenterol & Motil 2021

roides, neurolépticos, alcohol, inmunosupresores e incluso opioides.

Aunque la fisiopatología de la CA no se conoce con exactitud, se cree que la inflamación crónica, por ejemplo, del tejido conectivo, origina alteraciones neuromusculares, procesos isquémicos y fibróticos que alteran el funcionamiento del esófago.

### Diagnóstico

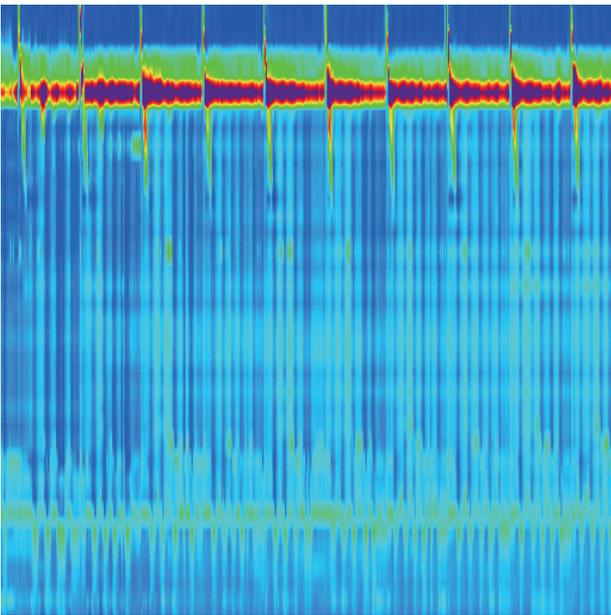
El síntoma que presentan con más frecuencia los pacientes con CA es la disfagia, seguida de síntomas asociados a ERGE.

En el estudio radiológico baritado se puede encontrar un esófago corto dilatado y frecuentemente se asocia a incompetencia del EEI.

La exploración fundamental para detectar CA es la manometría esofágica de alta resolución (HRM), que se realiza tras descartar organicidad con una endoscopia digestiva alta (EDA).

Un diagnóstico manométrico concluyente de contractilidad ausente se define como una mediana de la IRP normal, tanto en supino como en sedestación, y un 100 % de peristalsis fallida (DCI <100 mmHg x s x cm), es decir, ausencia de peristalsis en todas las degluciones junto con una relajación adecuada de la UEG (Fig. 11-1).

Si el valor de la IRP está cerca del valor alto de la normalidad, debería considerarse el diagnóstico de acalasia tipo I y realizar otras exploraciones complementarias, como el tránsito esofágico baritado minutado o el EndoFlip, especialmente en los casos en los que la disfagia es el síntoma predominante, para llegar a un diagnóstico definitivo. También se ha visto que el uso de pruebas de estimulación con nitrato de amilo y colecistoquinina pueden ser útiles para diferenciar entre contractilidad ausente y acalasia tipo I.



**Figura 11-1.** Trazado manométrico (mediante manometría de alta resolución) de las 10 degluciones líquidas en sedestación de una paciente con contractilidad ausente: ondas fallidas en todas las degluciones, con adecuada relajación del EEI.

Dado que la CA conlleva un mayor riesgo de ERGE debido a una alteración del aclaramiento esofágico, la pHmetría esofágica de 24 h juega un importante papel en el proceso diagnóstico de estos pacientes.

### Tratamiento

El tratamiento de la CA se basa en el control de la ERGE, para evitar tanto los síntomas como las posibles complicaciones como la esofagitis por reflujo o el esófago de Barrett, con el uso de IBP y las medidas generales: evitar el sobrepeso, tener en cuenta medidas posturales como elevar la cabecera de la cama o evitar acostarse hasta que hayan pasado al menos 2 o 3 horas tras la ingesta de alimentos...

Algunos autores recomiendan, además, modificaciones, tanto dietéticas como del estilo de vida, específicas para estos pacientes, como puede ser realizar una dieta líquida y blanda, el comer en posición vertical y beber líquidos carbonatados para evitar impactaciones esofágicas.

Se ha investigado en algunos ensayos clínicos la utilidad de varios procinéticos, como betanecol, piridostigmina, buspirona, domperidona, eritromicina y cisaprida. Pero los efectos secundarios o la taquifilaxia han dificultado el uso clínico de estos agentes y la evidencia de su utilidad clínica es muy escasa.

En cuanto a la cirugía antirreflujo, aunque la mayoría de los cirujanos consideran que los trastornos de hipomotilidad grave, como es la contractilidad ausente, son una contraindicación para la funduplicatura completa, no se considera una contraindicación absoluta y se podría realizar una técnica modificada con funduplicatura parcial.

## Espasmo esofágico distal

### Definición, epidemiología y fisiopatología

El espasmo esofágico distal (EED) es un trastorno de la motilidad esofágica en el que se produce una descoordinación de la peristalsis esofágica, de tal manera que el segmento distal del esófago se contrae simultáneamente a otros segmentos esofágicos más proximales, lo que provoca a su vez una progresión inadecuada del bolo alimenticio, produciendo disfagia y/o dolor torácico.

Es un trastorno poco frecuente (1/100.000 hab/año), afecta ligeramente más a varones que a mujeres (55 % frente a 45 %) y la incidencia aumenta con la edad, siendo los 60 años la edad media de presentación.

El conocimiento de la etiología y la histopatología del EED es escaso. Se han propuesto diversos mecanismos.

Varios estudios sugieren que la deficiencia de óxido nítrico tisular podría alterar la inervación inhibitoria, permitiendo la aparición de contracciones simultáneas en algunas degluciones y la relajación inadecuada del EEI.

Además de este desequilibrio entre la inervación excitatoria e inhibitoria, que podría llevar a una hipertrofia de la *muscularis propria* detectada en estos pacientes, otros posibles mecanismos propuestos son la disminución de las células intersticiales de Cajal o el uso crónico de opioides.

Otros autores proponen que el EED puede ser consecuencia de una obstrucción mecánica parcial en la UEG,

como ocurre cuando se colocan por laparoscopia bandas gástricas ajustables para tratar la obesidad mórbida y se detectan contracciones esofágicas repetitivas en el 40 % de las degluciones.

Por otra parte, aunque es frecuente encontrar ERGE en pacientes con EED (hasta en el 38 % de los casos), la relación entre ambas entidades es controvertida y no hay suficiente evidencia de una relación de causalidad entre ellas.

Finalmente, algunos autores sugieren la hipótesis de que el EED puede progresar a acalasia tipo III o espástica. Sin embargo, en seguimientos a largo plazo, se ha visto que dicha progresión es poco frecuente.

### Diagnóstico

Los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes con EED, y que son imprescindibles para hacer un diagnóstico clínicamente relevante de EED, son dolor torácico no cardíaco y disfagia. El dolor torácico parece estar relacionado con el incremento de la amplitud de las contracciones esofágicas, y la disfagia, con alteraciones en el tránsito del bolo. También pueden presentar síntomas de ERGE típicos o atípicos, e incluso pérdida de peso, en probable relación con las modificaciones dietéticas para evitar los síntomas. El dolor es intermitente, de varios segundos o minutos de duración, puede ser desencadenado por la deglución de sólidos o líquidos y también se puede producir fuera de las comidas. Es un síntoma con escasa especificidad, por lo que siempre es importante descartar origen cardíaco del mismo.

Entre los hallazgos radiológicos más característicos de estos pacientes están las imágenes de esófago en «sacacorchos» o en «cuentas de rosario», pero estos hallazgos tienen también una escasa sensibilidad y especificidad (Fig. 11-2).

Desde el punto de vista de la manometría de alta resolución (HRM), el EED es un patrón motor esofágico alterado caracterizado por la presencia en esófago distal de contracciones espásticas o prematuras (definidas manométricamente como aquellas ondas con latencia distal <4,5 segundos, e integral contráctil distal [DCI] >450 mmHg x s x cm), es decir, con adecuado vigor o fuerza contráctil, pero con menor latencia que una contracción normal (Fig. 11-3).

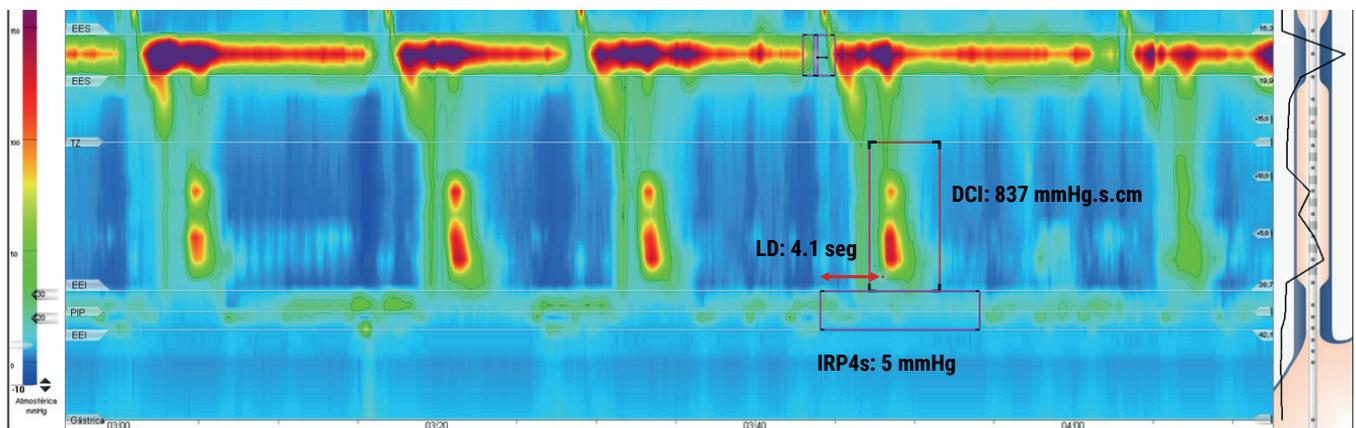
El término latencia distal se define como el tiempo que transcurre desde la relajación del esfínter esofágico superior (EES) en una deglución hasta el punto de desaceleración contráctil en el esófago distal, que es el punto donde la velocidad de propagación de la onda contráctil disminuye. Y se mide en segundos.

Según que el paciente presente o no síntomas esofágicos, distinguimos entre un EED clínicamente relevante o un hallazgo manométrico clínicamente irrelevante.

Un *diagnóstico manométrico concluyente de EED*, según la clasificación de Chicago versión 4.0, se define como la presencia de  $\geq 20$  % de ondas prematuras en la manometría esofágica.



**Figura 11-2.** Imagen de «esófago en sacacorchos» en paciente inicialmente diagnosticado de obstrucción al flujo de la unión esofagogástrica; después, de espasmo esofágico distal, y finalmente, de acalasia, en tres manometrías esofágicas de alta resolución consecutivas.



**Figura 11-3.** Onda prematura, con latencia distal (LD) disminuida [normal >4,5 s], con adecuada fuerza contráctil (DCI [integral contráctil distal] normal) y adecuada relajación del EEI (IRP [presión de relajación integrada] normal).

Un *diagnóstico clínicamente relevante de EED* requiere que el diagnóstico manométrico concluyente de EED se acompañe además de síntomas esofágicos relevantes: disfagia y/o dolor torácico no cardíaco.

Finalmente, consideramos un *diagnóstico manométrico no concluyente de EED* la presencia de más de un 20 % de contracciones prematuras, pero con una DCI <450 mmHg.s.cm, es decir, si las contracciones no tienen suficiente vigor o fuerza contráctil.

### Tratamiento

Para el tratamiento de los pacientes con EED disponemos de varias opciones terapéuticas farmacológicas y endoscópicas: en primer lugar, recurriremos al tratamiento farmacológico, para lo que podemos elegir entre varios fármacos, como bloqueantes de los canales de calcio o calcioantagonistas (diltiazem 60-120 mg/12 h o nifedipino 10 mg/8-12-24 h), nitratos (5-10 mg/12-24 h) o inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil 50 mg/24 h). El dolor también puede responder a antidepresivos tricíclicos como amitriptilina o trazodona. El aceite esencial de menta piperita también puede aliviar la disfagia y el dolor torácico por sus propiedades relajantes del músculo liso. Finalmente, los IBP pueden ser útiles en estos pacientes, especialmente si se demuestra objetivamente la presencia de ERGE.

En cuanto a las opciones terapéuticas endoscópicas: la inyección de toxina botulínica en el esófago distal afectado y en el EEI, puede aliviar los síntomas temporalmente, estando indicado especialmente en pacientes con alto riesgo quirúrgico. Pero el mejor tratamiento endoscópico para los pacientes con EED de difícil manejo es la miotomía endoscópica peroral (POEM), que ha desplazado a la miotomía quirúrgica en muchos centros. La miotomía debe abarcar toda la longitud del segmento afectado (determinado con manometría previa) y extenderse varios centímetros por encima del borde proximal de la región espástica.

## Esófago hipercontráctil

### Definición, epidemiología y fisiopatología

El esófago hipercontráctil (EH) se caracteriza por un excesivo vigor o fuerza contráctil de las ondas peristálticas del esófago, sin que esté asociado a una obstrucción mecánica. Por lo que antes de considerar el diagnóstico de EH, hay que descartar siempre la presencia de una obstrucción en la UEG o del esófago distal que pudiera inducir una respuesta hipercontráctil. Por lo tanto, se trata de una hipercontractilidad primaria del músculo esofágico, aunque también puede estar asociado a ERGE y a obstrucción de la UEG.

El EH es un trastorno poco frecuente. Se han descrito prevalencias del 1-4 % en los pacientes sometidos a una HRM por presentar síntomas esofágicos. Se detecta, sobre todo, en pacientes en la 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> décadas de la vida, con una edad media al diagnóstico de 60,8-64,2 años, siendo más frecuente en mujeres. También se ha observado una mayor prevalencia de este patrón manométrico en pacientes trasplantados de pulmón y en pacientes con obesidad mórbida a los que se

les realiza una HRM, aunque puede no dar síntomas, por lo que no se trataría de un diagnóstico clínicamente relevante de EH, como se verá luego.

En cuanto a la fisiopatología, el EH es un trastorno heterogéneo, en el que se han propuesto múltiples mecanismos como alteraciones de la contractilidad (por alteración de la innervación excitatoria e inhibitoria), hipersensibilidad esofágica (con o sin ERGE), infiltración submucosa de eosinófilos, disfunción esofágica secundaria a fármacos (como opioides) y lesiones del nervio vago.

### Diagnóstico:

La disfagia es el síntoma de presentación más frecuente en los pacientes con EH, seguido por los síntomas de ERGE y el dolor torácico.

La endoscopia digestiva alta se realiza, en primer lugar, como en todos los pacientes con síntomas esofágicos, para excluir organicidad, como obstrucción mecánica, esofagitis, estenosis o esofagitis eosinofílica (EEo).

La manometría esofágica de alta resolución es la prueba fundamental para el diagnóstico de estos pacientes. Como en el caso del EED, es importante distinguir entre un EH clínicamente relevante o un hallazgo manométrico clínicamente irrelevante, según que el paciente presente o no síntomas esofágicos relevantes.

Un *diagnóstico manométrico concluyente de EH* se define como la presencia de ondas hipercontráctiles (DCI >8.000 mmHg.s.cm) en  $\geq 20$  % de las degluciones líquidas realizadas en decúbito.

Un *diagnóstico clínicamente relevante de EH* requiere que el diagnóstico manométrico concluyente de EH se acompañe, además, de síntomas esofágicos relevantes: disfagia y/o dolor torácico no cardíaco.

Diferentes patrones motores esofágicos pueden cumplir criterios de EH. Debido a esta heterogeneidad distinguimos tres subgrupos de ondas hipercontráctiles:

- Ondas hipercontráctiles de pico único (**Fig. 11-4**).
- Ondas hipercontráctiles múltiplo o con contracciones prolongadas repetitivas (también llamadas de tipo *jackhammer*) (este subgrupo se asocia típicamente con mayores valores de la DCI y con síntomas más graves) (**Fig. 11-5**).
- Ondas hipercontráctiles por excesivo vigor poscontráctil en el esfínter esofágico inferior (EEI) (**Fig. 11-6**).

Además, el EH puede coexistir con la OFUEG. Varios estudios apoyan la hipótesis de que la falta de relajación del EEI puede generar un aumento de la presión intrabolo y un fenómeno de hipercontractilidad.

Por otra parte, la pHmetría esofágica de 24 h puede ser de utilidad en estos pacientes para descartar RGE patológico o hipersensibilidad al RGE, puesto que se ha documentado la relación del EH con ERGE.

### Tratamiento

Para el tratamiento del EH también disponemos de varias opciones terapéuticas, tanto farmacológicas como endoscópicas, con una tasa de éxito del 62 % y del 79 %, respectivamente.

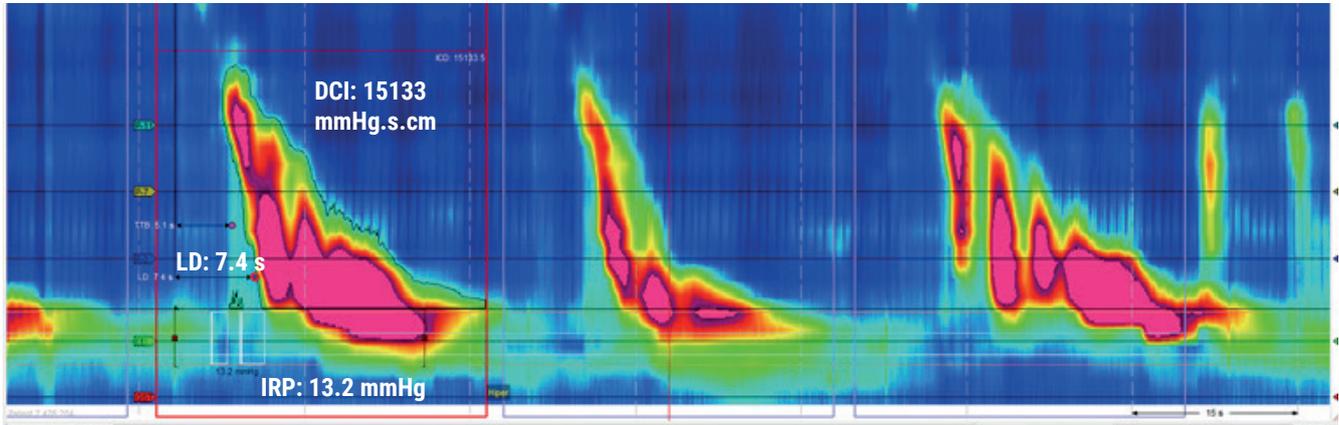


Figura 11-4. Onda hipercontráctil de pico único.

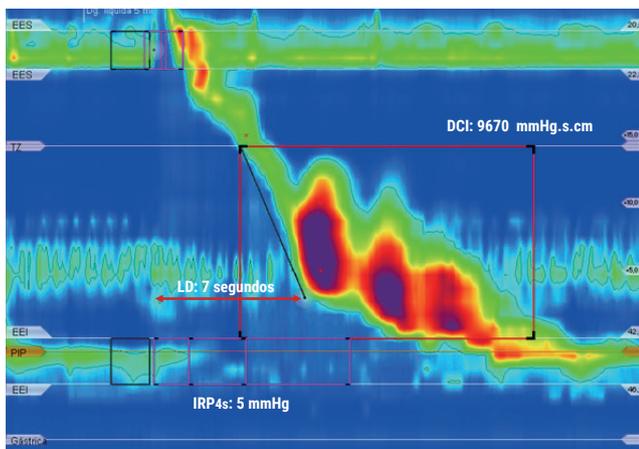


Figura 11-5. Onda hipercontráctil múltiple [jackhammer].

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de IBP (en el caso de que en dicho paciente también se haya objetivado ERGE), bloqueantes de los canales de calcio como el diltiazem o el verapamilo, nitratos, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa como el sildenafil. Hay pacientes que responden a estos tratamientos de forma adecuada durante años, sin embargo, muchos pacientes acaban abandonándolos debido a la aparición de efectos adversos o a la desaparición de su eficacia.

Para estos últimos pacientes, las opciones de tratamiento endoscópico son la inyección de toxina botulínica en esófago distal, la dilatación y la miotomía peroral endoscópica (POEM). Esta última técnica endoscópica es la que ha demostrado mayor eficacia y a más largo plazo, por lo que es la técnica endoscópica de elección en los pacientes con EH con síntomas intensos y resistencia o intolerancia al tratamiento farmacológico.

## Motilidad esofágica ineficaz

### Definición, epidemiología y fisiopatología

Consideramos que un paciente presenta una motilidad esofágica ineficaz (MEI) cuando presenta un defecto en la amplitud peristáltica, en la fuerza contráctil y/o en la integridad peristáltica, con relajación normal del EEI.

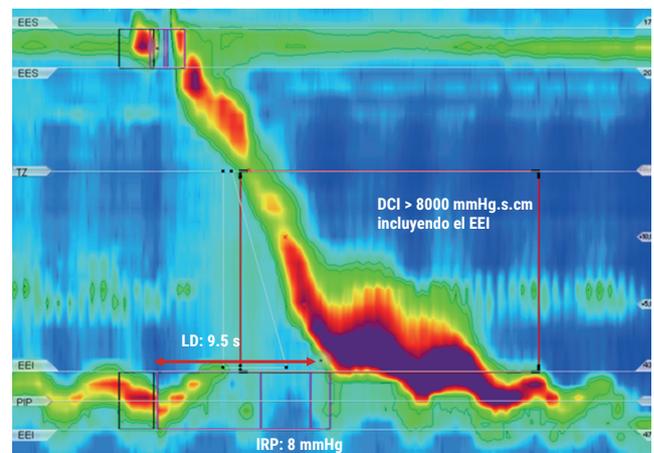


Figura 11-6. Onda hipercontráctil por excesivo vigor poscontráctil en el esfínter esofágico inferior (EEI): DCI (cuerpo esofágico + EEI) > 8.000 mmHg.s.cm.

La MEI es el trastorno motor esofágico que encontramos con mayor frecuencia en los pacientes sometidos a una manometría esofágica.

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos que originan la MEI: la relación entre la MEI y la ERGE es controvertida, y no está claro si el trastorno motor favorece el RGE o si es el RGE patológico el que origina la alteración de la motilidad esofágica.

Por un lado, el retraso en el aclaramiento del contenido ácido refluído al esófago podría contribuir a que el aumento del tiempo de contacto del material refluído con la mucosa produzca una lesión esofágica secundaria al reflujo. La MEI es un TME muy frecuente en los pacientes con ERGE. Sin embargo, aunque la ERGE y la MEI están frecuentemente asociadas, la presencia de MEI no se considera patognomónico para la presencia de ERGE.

Varios estudios han demostrado que la MEI diagnosticada con los criterios de la clasificación de Chicago versión 4.0 (que utiliza criterios más estrictos que las clasificaciones previas para el diagnóstico de MEI) se asocia con RGE patológico en la pHmetría y con esofagitis erosiva en la endoscopia, y muchos estudios describen un paralelismo entre la intensidad de la MEI y la gravedad de la ERGE y sus complicaciones.

Además, el hecho de que la edad de los pacientes con MEI y ERGE sea significativamente mayor que la de los pacientes con MEI y sin ERGE sugiere, aunque no demuestra de forma concluyente, que la MEI ocurre primero y la ERGE se desarrolla después, con el paso de los años, pero no existen estudios longitudinales que lo evidencien.

Por otro lado, el reflujo gastroesofágico patológico y la consiguiente exposición prolongada del esófago al ácido podría alterar la contracción del músculo esofágico a través de la dilatación de los espacios intercelulares que facilitan la exposición de las estructuras nerviosas y musculares del esófago al contenido gástrico nocivo. Sin embargo, no hay suficiente evidencia que demuestre esta hipótesis.

En definitiva, respecto a la fisiopatología de la MEI, se considera que alteraciones nerviosas centrales y periféricas pueden contribuir a la ineficacia de la peristalsis del músculo liso esofágico (es muy frecuente en pacientes con enfermedad de Parkinson). La disfunción muscular puede ser tanto primaria como consecuencia de la ERGE, de fármacos (relajantes del músculo estriado, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa) o de otras causas que alteren el músculo liso del esófago, como la esclerodermia.

### Diagnóstico

La MEI se asocia frecuentemente con un tránsito esofágico incompleto y con síntomas como disfagia no obstructiva o pirosis, por lo que este hallazgo manométrico se asocia a una alteración de la función del esófago y ello repercute en la clínica del paciente.

En un estudio de 228 pacientes con MEI la disfagia fue el principal síntoma de presentación (especialmente en pacientes con MEI intensa y con tránsito esofágico incompleto), seguida de tos, dolor torácico, pirosis, regurgitación y otros.

También hay pacientes asintomáticos, especialmente si la MEI es leve y con tránsito esofágico completo.

Desde el punto de vista manométrico, según la clasificación de Chicago versión 4.0:

un *diagnóstico concluyente de MEI* requiere la presencia de más de un 70 % de ondas ineficaces o más de un 50 % de peristalsis fallida en la manometría esofágica.

Hay que aclarar que las ondas ineficaces incluyen tanto las ondas débiles (DCI: 100-450 mmHg.s.cm) (Fig. 11-7) como las ondas fragmentadas (con DCI >450 mmHg.s.cm, pero con defectos peristálticos >5 cm de longitud axial) (Fig. 11-8) y la peristalsis fallida (con DCI <100 mmHg.s.cm) (Fig. 11-9).

Consideramos *diagnóstico no concluyente de MEI* cuando detectamos entre un 50 % y un 70 % de ondas ineficaces. En este caso hay que realizar otras exploraciones complementarias que apoyen el diagnóstico de MEI.

Los hallazgos que apoyan el diagnóstico de MEI, aunque no son criterios necesarios para su diagnóstico, son la detección de tránsito esofágico incompleto (detectado con la impedancia intraluminal multicanal [IIM] estacionaria asociada a la HRM o con el esofagograma baritado) y la falta de reserva contráctil (detectada con el test de degluciones rápidas múltiples).

El hecho de que los criterios de la clasificación de Chicago versión 4.0 para el diagnóstico de la MEI sean más estrictos que en clasificaciones previas debe tenerse en cuenta a la hora de considerar los resultados de estudios realizados con pacientes diagnosticados de MEI con clasificaciones antiguas, con criterios más laxos y que incluían a pacientes a quienes actualmente se considera que tienen un patrón de motilidad esofágica normal.

En los pacientes en los que se detecta MEI en la manometría esofágica está indicada la realización de pHmetría

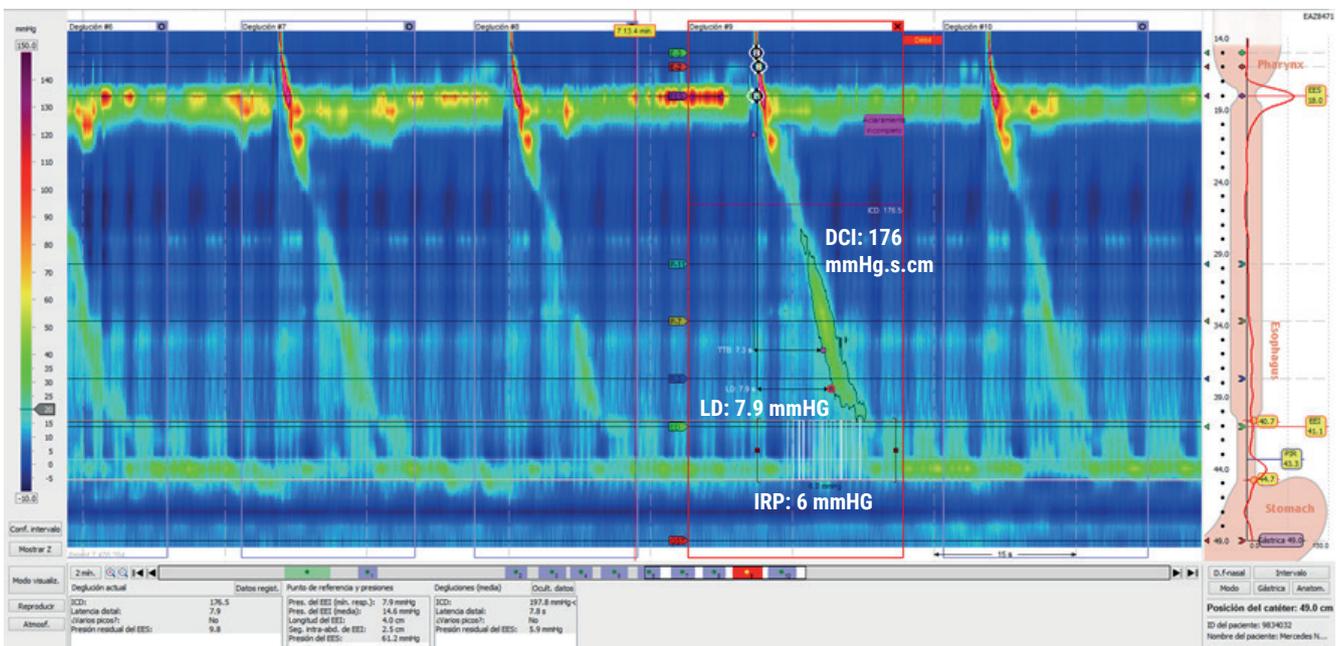
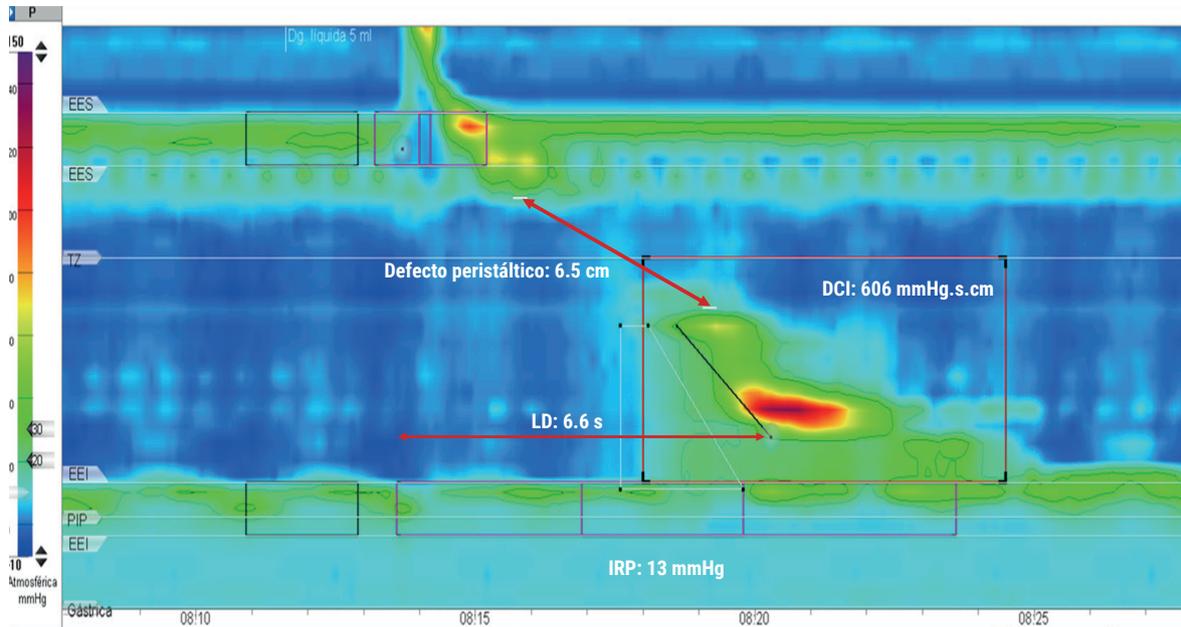
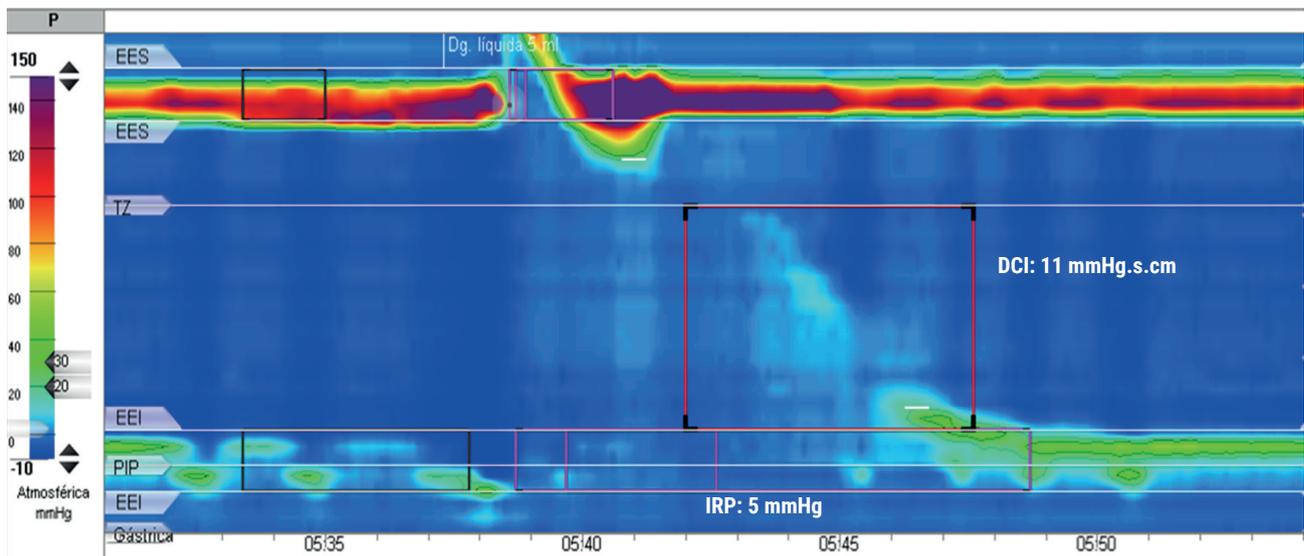


Figura 11-7. Onda débil (DCI: 100-450 mmHg.s.cm).



**Figura 11-8.** Onda fragmentada [con DCI > 450 mmHg.s.cm, pero con defecto peristáltico > 5 cm de longitud axial].



**Figura 11-9.** Onda fallida [DCI < 100 mmHg.s.cm].

esofágica de 24 horas para establecer o excluir la presencia de ERGE.

### Tratamiento

No hay ningún fármaco que restaure la contractilidad del músculo liso esofágico o mejore los síntomas. Tampoco existe una directiva clara sobre cuándo la MEI debe ser tratada, puesto que los síntomas, e incluso la ERGE, no se identifican de manera consistente con la MEI.

Cuando se detecta RGE patológico, debe tratarse con IBP. Si se detecta escape ácido nocturno, se puede añadir un antiH<sub>2</sub>. Si se detecta RGE no ácido patológico, se puede sustituir el IBP por baclofeno, análogo del neurotransmisor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), que disminuye las relaja-

ciones transitorias del EEI, pero su uso está limitado por los posibles efectos adversos y la escasa ganancia terapéutica.

Los procinéticos convencionales (metoclopramida, domperidona) no han demostrado beneficio en pacientes con MEI. En cuanto a los nuevos procinéticos: en un estudio realizado en voluntarios sanos, tres fármacos procinéticos (buspirona, piridostigmina y betanecol) demostraron aumentar de forma significativa la amplitud de la peristalsis de esófago distal y la presión de reposo del EEI. La mosaprida puede facilitar la peristalsis secundaria en pacientes con MEI y disminuir los síntomas de ERGE, pero sin mejorar la fuerza de las contracciones primarias ni secundarias. En cambio, la prucaloprida sí puede aumentar la amplitud de las contracciones esofágicas primarias. Sin embargo, el efecto de estos procinéticos sobre los síntomas está menos claro.

A la hora de considerar la opción quirúrgica antirreflujo para pacientes con ERGE demostrada, pero que no responden al tratamiento farmacológico o no desean tomarlo, hay que tener en cuenta que, si la MEI es muy intensa o si el paciente no presenta reserva peristáltica, debe valorarse sustituir la funduplicatura tipo Nissen (360°) por una técnica modificada, como la funduplicatura tipo Toupet (270°) o tipo Dor (180°) para evitar la disfgia posfunduplicatura.

Existen varias técnicas endoscópicas antirreflujo, algunas muy prometedoras, pero de momento no existe suficiente evidencia de sus beneficios respecto a la cirugía ni estudios de seguimiento a largo plazo.

## TME SECUNDARIOS A ENFERMEDADES GENERALES

### TME secundarios a la esclerodermia

#### Definición, epidemiología y etiopatogenia

La esclerosis sistémica, también conocida como esclerodermia, es una enfermedad crónica, autoinmune, poco frecuente (con una prevalencia de entre 15 y 27 casos/100.000 habitantes), de predominio en mujeres (en proporción de 4 a 1), que suele diagnosticarse entre la tercera y la quinta década de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad.

La esclerodermia afecta principalmente a la piel (**Fig. 11-10**), pero puede afectar también a los vasos sanguíneos (originando el fenómeno de Raynaud) y a órganos internos como el aparato digestivo, los pulmones, los riñones, el corazón...

El esófago es el órgano digestivo más frecuentemente afectado en los pacientes con esclerodermia (70-96 %). Esta afectación esofágica puede llevar a una significativa reducción de la calidad de vida de estos pacientes, aunque también hay pacientes en los que dicha afectación no da síntomas. Por otra parte, también hay que tener en cuenta que, hasta en un 10 % de los pacientes con esclerodermia, la afectación esofágica puede aparecer años antes de las manifestaciones cutáneas. Y aunque la afectación digestiva solo es grave en el 8 % de los pacientes, la mortalidad es alta en dichos pacientes, pues se ha evidenciado una correlación entre la afectación esofágica y la intensidad de la afectación pulmonar.



**Figura 11-10.** Esclerodactilia en paciente con esclerodermia.

La fisiopatología exacta es compleja y no está completamente aclarada. Se cree que influyen múltiples factores: la predisposición genética, la exposición crónica a factores ambientales (virus como el de Epstein-Barr o el citomegalovirus, entre otros; medicamentos, productos químicos o drogas), alteraciones del sistema inmunitario (la esclerodermia puede asociarse a otra enfermedad autoinmunitaria, como artritis reumatoide, lupus o síndrome de Sjögren o «síndrome seco»).

En la esclerodermia se producen tres fenómenos fisiopatológicos fundamentales: en primer lugar, una microangiopatía difusa que genera hipoperfusión e isquemia del territorio irrigado por dichos vasos. A continuación, fenómenos inflamatorios y autoinmunes con formación de autoanticuerpos y liberación de citoquinas inflamatorias que estimulan a los fibroblastos y originan sobreproducción de colágeno. Y, finalmente, desarrollo de fibrosis vascular y visceral en múltiples órganos, con endurecimiento de los vasos, la piel, el esófago y otros órganos.

Por lo tanto, el esófago de los pacientes con esclerodermia se afecta principalmente debido a la alteración vascular y a la alteración de la innervación del músculo liso del esófago, produciéndose, en definitiva, atrofia del músculo liso del esófago, que es reemplazado por tejido fibroso, lo que lleva a una importante alteración de la motilidad del esófago distal y del EEI, lo que explica las características alteraciones de la motilidad esofágica que encontramos en los pacientes con esclerodermia, es decir, la disminución, o incluso desaparición, de la contractilidad de los dos tercios inferiores del cuerpo esofágico y la hipotensión del EEI.

#### Diagnóstico

Los principales síntomas que presentan los pacientes con afectación esofágica por la esclerodermia son disfgia y síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), como pirosis y regurgitaciones ácidas. Además, estos pacientes pueden presentar complicaciones de la ERGE, como esofagitis por reflujo (30-77 %), estenosis esofágica (17-29 % de los casos) y esófago de Barrett (2-37 %). También pueden presentar sobreinfecciones víricas (por virus del herpes simple y citomegalovirus) o fúngicas (por *Candida*).

Los factores que favorecen la esofagitis por *Candida* son el mal aclaramiento esofágico debido a la hipocontractilidad, así como los tratamientos inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la esclerodermia.

Los factores que favorecen la disfgia son la hipocontractilidad del esófago, el reflujo gastroesofágico, la posible estenosis esofágica por reflujo y las posibles sobreinfecciones.

Los factores que favorecen los síntomas de ERGE son la escasa o nula contractilidad del cuerpo esofágico, la hipotensión del EEI, la posible gastroparesia asociada por afectación gástrica de la esclerodermia, la disfunción nerviosa autonómica y, finalmente, el posible «síndrome seco» asociado a la esclerodermia y a la escasez de saliva (puesto que el bicarbonato de la saliva neutraliza el ácido en condiciones normales).

La ausencia de síntomas esofágicos no excluye su afectación, puesto que el 18-40 % de los pacientes con afectación esofágica comprobada están asintomáticos.

Tras sospechar la afectación esofágica en pacientes con esclerodermia, que suelen ser mujeres entre 35 y 65 años, con fenómeno de Raynaud, que presentan síntomas de ERGE o disfagia, debemos realizar las siguientes exploraciones complementarias:

- **Endoscopia digestiva alta (EDA).** Es la prueba que se realiza en primer lugar, para así descartar organicidad, como esofagitis por reflujo, esofagitis infecciosa por virus o *Candida*, estenosis por reflujo, esófago de Barrett o adenocarcinoma de esófago (Fig. 11-11).

No debemos olvidar que pacientes asintomáticos pueden presentar incluso esofagitis graves o esófago de Barrett. Por lo que algunos autores consideran que se debería realizar una EDA a todos los pacientes con esclerodermia, de forma precoz tras el diagnóstico, aunque no tengan síntomas de afectación esofágica, lo cual permitiría un tratamiento precoz y un mejor pronóstico. Sin embargo, en la práctica clínica la mayoría de los reumatólogos solo remiten al paciente al especialista de digestivo cuando presenta síntomas, o incluso cuando no responden al tratamiento con IBP, porque no existen guías claras respecto a las indicaciones de las exploraciones complementarias ni el momento de solicitarlas.

- **Manometría esofágica.** Es la técnica más sensible para detectar la afectación esofágica en los pacientes con esclerodermia. Mediante esta técnica se ha detectado alteración de la motilidad esofágica en el 70-96 % de los pacientes con esclerodermia, aunque puede no dar síntomas hasta en el 30 % de ellos.

Los hallazgos manométricos típicos que encontramos en estos pacientes son motilidad esofágica ineficaz (MEI) o contractilidad ausente (CA) junto con hipotensión del EEI, el cual se relaja adecuadamente con la deglución.

La pérdida de la reserva contráctil del esófago, determinada mediante el test de degluciones rápidas múltiples, es la alteración de la motilidad esofágica más frecuente en pacientes con esclerodermia según Carlson *et al.*

La afectación del cuerpo esofágico precede a la del EEI y la MEI precede a la CA. Estos hallazgos no son específicos de la esclerodermia, pueden presentarlos también pacien-

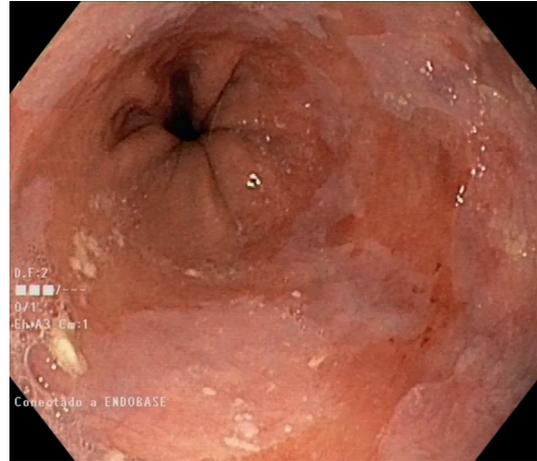


Figura 11-11. Imagen endoscópica de mujer de 62 años con esclerodermia de larga evolución y esófago de Barrett.

tes con síndrome de CREST, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, alcoholismo, mixedema, esclerosis múltiple, etc.

La evaluación del tránsito del bolo a través del esófago se puede evaluar mediante:

- **Impedancia intraluminal multicanal (IIM) estacionaria, asociada a la manometría esofágica de alta resolución (HRIM).** Permite valorar si el tránsito esofágico es completo o incompleto, lo que nos evidencia un mal aclaramiento esofágico, como ocurre en pacientes con afectación esofágica más avanzada (Fig. 11-12).
- **Esofagograma baritado.** Puede evidenciar alteraciones del vaciamiento esofágico con retardo en el tránsito del contraste a su través. Estos pacientes también pueden presentar distensión y acortamiento del esófago, resultando en la aparición de una hernia de hiato. Además, en estos pacientes es frecuente observar acúmulo de aire en la luz esofágica, porque la fibrosis de la pared impide que el aire se elimine.
- **pHmetría esofágica de 24 horas** (con o sin impedancia ambulatoria asociada). Detecta RGE patológico en >85 % de estos pacientes, generalmente a expensas de episodios

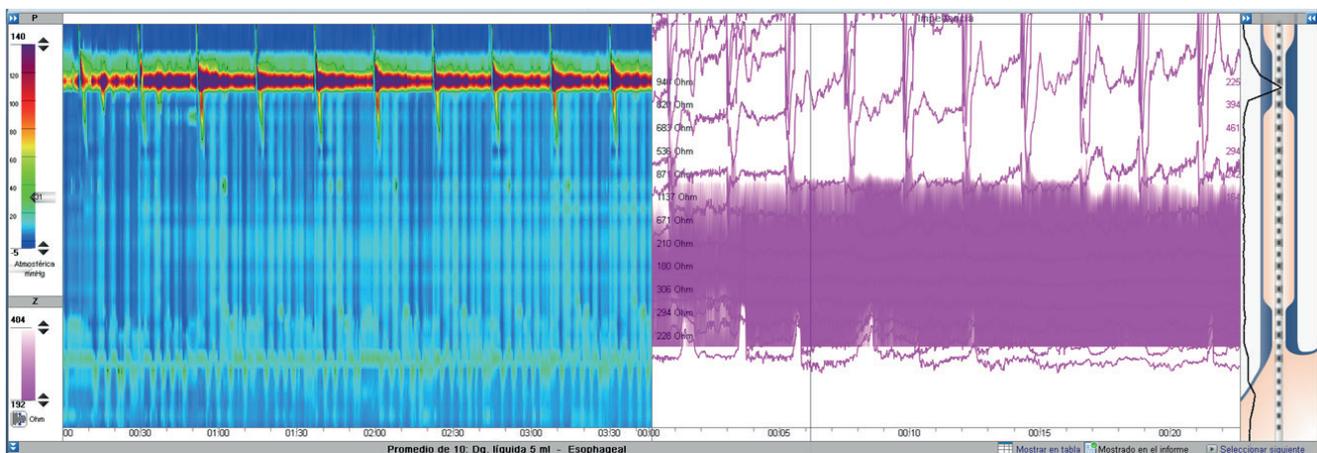


Figura 11-12. Trazado de manometría asociada a IIM en paciente con esclerodermia, que muestra ondas fallidas en todas las degluciones y EEI hipotenso con relajaciones adecuadas, junto con tránsito esofágico incompleto.

de reflujo de larga duración, aunque sin incremento del número de episodios de reflujo, con una impedancia basal nocturna más baja y, en definitiva, con mayor tiempo de exposición al ácido y al bolo.

### Tratamiento

Además del tratamiento de la esclerodermia con vasodilatadores, antifibróticos o inmunosupresores, en estos pacientes es importante tratar el reflujo gastroesofágico crónico como en cualquier otro paciente con ERGE, pero especialmente para reducir el potencial papel del reflujo en la enfermedad pulmonar (por aspiración del contenido refluido a la vía aérea). Se recomiendan las mismas medidas generales y posturales que en otros pacientes con ERGE, tratamiento con antisecretores (IBP +/- antiH2) o con baclofeno. Hay pacientes con esclerodermia en los que el ERGE es tan intenso que precisan dosis altas (dobles o incluso cuádruples) de IBP junto con antiH2, por la noche, y protectores de la mucosa esofágica, como el sucralfato o el sulfato de condroitina + ácido hialurónico, o alginatos, tras las comidas.

Los fármacos procinéticos parecen ser útiles en las fases precoces de la enfermedad, pero pierden eficacia en fases más avanzadas cuando el trastorno motor es grave. La domperidona es el procinético más frecuentemente utilizado en estos pacientes, pero los resultados en cuanto a su eficacia son controvertidos y su uso está restringido por posibles efectos adversos. También se ha visto que la buspirona, un nuevo procinético, aumenta la presión de reposo del EEI en los pacientes con esclerodermia, con lo que disminuye la pirosis y las regurgitaciones, aunque no el dolor torácico ni la disfagia.

El tratamiento de las sobreinfecciones con antifúngicos o antivíricos puede reducir la disfagia.

Las estenosis esofágicas por reflujo crónico pueden ser tratadas con dilataciones endoscópicas y el EB con displasia confirmada y persistente, a pesar del tratamiento intensivo con IBP, puede ser tratado con resección endoscópica mucosa (REM) de las lesiones nodulares y con ablación por radiofrecuencia del tejido metaplásico o displásico residual plano.

El tratamiento quirúrgico antiRGE es muy limitado en estos pacientes, puesto que la falta de contractilidad esofágica puede condicionar la aparición de disfagia posfunduplicatura. En pacientes con reflujo grave refractario al tratamiento médico, podría considerarse la utilización de una técnica quirúrgica modificada, como una funduplicatura tipo Toupet o Dor en lugar de tipo Nissen, o incluso un *bypass* gástrico en «Y» de Roux, aunque esta técnica podría aumentar la posibilidad de desarrollar sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con esclerodermia y dismotilidad intestinal.

## TME secundarios a la diabetes mellitus

### Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo y probablemente su frecuencia continuará aumentando en los próximos años, en

relación con el envejecimiento de la población, el sedentarismo y el crecimiento de las tasas de obesidad. La DM puede afectar a todos los órganos del cuerpo y dicha afectación será directamente proporcional a la duración y la severidad de la enfermedad.

La DM de larga duración suele asociarse con cierta frecuencia a complicaciones gastrointestinales, como dismotilidad esofágica, ERGE, gastroparesia, enteropatía, hígado graso no alcohólico y hepatopatía glucogénica. Es importante que el médico las conozca para identificarlas precozmente y tratarlas adecuadamente y así mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

La prevalencia de la dismotilidad esofágica en pacientes con DM es mayor que la de la gastroparesia (63 % frente a 13 %), según Gustafsson *et al.*, afectando por igual a pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, así como a hombres y a mujeres.

La dismotilidad esofágica afecta principalmente a los pacientes con diabetes de larga duración y que presentan neuropatía, retinopatía y nefropatía.

La neuropatía diabética puede afectar al vago y a los nervios del SNA del plexo mientérico, que inervan a las fibras musculares lisas de los dos tercios inferiores del esófago y del EEI.

En modelos animales de DM se han visto alteraciones significativas de la morfología y de las propiedades biomecánicas del esófago.

Otro mecanismo fisiopatológico implicado es la hiperglucemia y los cambios hormonales.

Dicha neuropatía, la hiperglucemia y la remodelación estructural de la musculatura esofágica en pacientes con DM originan alteraciones de la peristalsis, contracciones espontáneas y disminución del tono del EEI.

### Diagnóstico

Los síntomas que pueden originar la dismotilidad esofágica en pacientes con DM son principalmente síntomas de ERGE (25-41 %) (como pirosis y regurgitaciones) y disfagia.

Sin embargo, estos síntomas no son ni sensibles ni específicos, pues muchos pacientes con DM y dismotilidad esofágica están asintomáticos y, por otro lado, se debe descartar origen orgánico con una endoscopia digestiva alta en primer lugar.

La esofagitis por reflujo también es más frecuente (66,7 %) en pacientes diabéticos con neuropatía que en aquellos sin neuropatía (33,3 %). En pacientes con DM tipo 2 la neuropatía periférica es un factor de riesgo independiente para la presencia de esofagitis por reflujo. Además, en un estudio que incluye más de 4.000 pacientes en la cohorte de adenocarcinoma y más de 16.000 pacientes en el grupo control, se vio que el riesgo de adenocarcinoma de esófago y de la UEG está aumentado en pacientes con DM, especialmente si presentan síntomas de regurgitaciones. En dicho estudio no se vio asociación de la DM con el EB, lo que sugiere, según los autores, que la DM puede influir en la progresión de EB a cáncer.

En cambio, en otro estudio de casos y controles que incluyó 84.606 sujetos (14.245 casos y 70.361 controles) sí

se vio que la DM tipo 2 es un factor de riesgo para la presencia de EB, independientemente del hábito tabáquico, de la obesidad y del diagnóstico de ERGE.

Cuando la gastroscopia es normal y se sospecha la existencia de dismotilidad y RGE patológico, estaría indicada la realización de una manometría esofágica con o sin IIM estacionaria (que nos permite evaluar si el tránsito del bolo a través del esófago es completo o incompleto) y una pHmetría de 24 horas, que puede ser convencional (que nos permite detectar el RGE ácido) o asociada a IIM ambulatoria (que nos permite detectar tanto el RGE ácido como el no ácido). Por otra parte, el RGE ácido también se puede detectar mediante pHmetría sin cables mediante la cápsula Bravo, que se fija a la pared esofágica 5 cm por encima del EEI y nos permite detectar las variaciones del pH esofágico a dicho nivel hasta durante cuatro días seguidos.

En cuanto a los estudios realizados con manometría esofágica de alta resolución, en los pacientes con DM se han comunicado las siguientes alteraciones: mayor frecuencia de ondas múltiplo, alteración de los mecanismos inhibitorios con el test de degluciones rápidas múltiples, menores valores de la DCI, la velocidad del frente contráctil y la IRP, siendo la MEI el TME más frecuente en los pacientes con DM.

Las alteraciones del tránsito esofágico detectadas por IIM estacionaria también son frecuentes en relación, generalmente, con la presencia de ondas ineficaces.

### Tratamiento

Existe una evidencia limitada en cuanto al tratamiento de los pacientes con DM y disfunción esofágica. La ERGE en estos pacientes está inversamente relacionada con el control glucémico y un mejor control glucémico puede mejorar la dismotilidad y el reflujo patológico. El tratamiento de la ERGE se realiza, como en otros pacientes, sin DM, es decir, con IBP y procinéticos. Hay que tener en cuenta que el uso de metformina durante más de 10 años junto con IBP puede asociarse a déficit de vitamina B12. La administración de eritromicina durante dos semanas en pacientes con DM tipo 2 ha demostrado en varios estudios reducir el tiempo de tránsito esofágico medio y disminuir los síntomas del paciente, así como el tiempo de vaciamiento gástrico y mejorar el control glucémico. A estos pacientes también se les recomienda beber líquidos inmediatamente después de tomar medicación oral para evitar desarrollar una esofagitis farmacológica. Y son muy importantes las medidas dietéticas, el ejercicio físico y el control del peso.

### ★ CONCLUSIONES

- Los TME primarios por alteración de la peristalsis pueden originar disfagia, así como dolor torácico (especialmente los hipercontráctiles: el espasmo esofágico distal y el esófago hipercontráctil) y síntomas de ERGE (especialmente los hipocontráctiles: contractilidad ausente y motilidad esofágica ineficaz) y también pueden detectarse en pacientes asintomáticos.
- Estos síntomas son poco sensibles y muy inespecíficos, y la primera exploración a realizar ante su presencia es una EDA para descartar organicidad. La HRM es la prueba fundamental para el diagnóstico de estos trastornos, para los que existen unos criterios diagnósticos bien definidos, aunque otras pruebas (como la IIM, el TEB y la pHmetría de 24 h) nos apoyan en el estudio de estos pacientes.
- Para el tratamiento comenzamos con opciones menos invasivas (farmacológicas) y avanzamos hacia opciones más invasivas (endoscópica, principalmente POEM, o incluso quirúrgicas) si el paciente lo requiere por intolerancia o pérdida de eficacia de los fármacos.
- La afectación esofágica es muy frecuente en los pacientes con esclerodermia, especialmente en forma de motilidad esofágica ineficaz, o incluso contractilidad ausente, junto con hipotonía del EEI. Esta afectación esofágica se correlaciona con la intensidad de la afectación pulmonar, pudiendo condicionar su pronóstico vital además de su calidad de

vida. Estos pacientes suelen requerir tratamiento intensivo de la ERGE y vigilancia de sus complicaciones, además del tratamiento de su enfermedad de base.

- Los pacientes con DM, especialmente si esta es de larga duración, presentan con frecuencia dismotilidad esofágica, principalmente en forma de motilidad esofágica ineficaz, por lo que los síntomas que presentan suelen derivar de la ERGE secundaria y sus complicaciones. Se debe tener en cuenta que muchos de estos pacientes no presentan síntomas, por lo que es importante sospecharlo porque su tratamiento puede mejorar su pronóstico. El tratamiento se basa en un adecuado control glucémico y en el control de la ERGE y sus complicaciones.
- Finalmente, la EEO puede asociarse a alteraciones de la motilidad esofágica, aunque no está muy claro cuál es la causa y la consecuencia, incluso se ha planteado la posibilidad de una forma de EEO con infiltración de la capa muscular por eosinófilos. La manometría esofágica no es obligatoria en estos pacientes porque no existe un patrón motor específico, pero sí estaría indicada en caso de resistencia al tratamiento médico y persistencia de la disfagia. En ese caso, estaría indicado en segundo lugar el tratamiento del TME o incluso el tratamiento de ambas entidades a la vez hasta conseguir la respuesta deseada con desaparición de la disfagia.

### BIBLIOGRAFÍA

Abdel Jalil AA, Castell DO. Ineffective Esophageal Motility (IEM): the Old-New Frontier in Esophagology. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016 Jan; 18(1): 1.

Almansa C, Heckman MG, DeVault KR, Bouras E, Achem SR. Esophageal spasm: demographic, clinical, radiographic, and manometric features in 108 patients. *Dis Esophagus.* 2012 Apr; 25(3): 214-21. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01258.x. Epub 2011 Sep 23.

Arias-Núñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodríguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Filloy JA, Martín J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2008 Sep; 87(5): 272-280.

Babaei A, Shad S, Massey BT. Diagnostic differences in the pharmacologic response to cholecystokinin and amyl nitrite in patients with absent contractility vs type I Achalasia. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Aug; 32(8): e13857.

- Burton PR, Brown W, Laurie C, Richards M, Afkari S, Yap K, et al. The effect of laparoscopic adjustable gastric bands on esophageal motility and the gastroesophageal junction: analysis using high-resolution video manometry. *Obes Surg*. 2009 Jul; 19(7): 905-14.
- Carlson DA, Crowell MD, Kimmel JN, Patel A, Gyawali CP, Hinchcliff M, et al. Loss of Peristaltic Reserve, Determined by Multiple Rapid Swallows, Is the Most Frequent Esophageal Motility Abnormality in Patients With Systemic Sclerosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct; 14(10): 1502-6.
- Chang CT, Shiau YC, Lin CC, Li TC, Lee CC, Kao CH. Improvement of esophageal and gastric motility after 2-week treatment of oral erythromycin in patients with non-insulin Dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2003; 17: 141-144.
- Ciriza de Los Ríos C, Canga Rodríguez-Valcárcel F, De Pablo Gafas A, Castel de Lucas I, Lora Pablos D, Castellano Tortajada G. Esophageal motor disorders are frequent during pre and post lung transplantation. Can they influence lung rejection? *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Jun; 110(6): 344-351.
- Clément M, Zhu WJ, Neshkova E, Bouin M. Jackhammer Esophagus: From Manometric Diagnosis to Clinical Presentation. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar 3; 2019: 5036160.
- Crozier RE, Glick ME, Gibb SP, et al. Acid-provoked esophageal spasm as a cause of noncardiac chest pain. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86: 1576-80.
- Denaxas K, Ladas SD, Karamanolis GP. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Ann Gastroenterol*. 2018 Mar-Apr; 31(2): 165-170.
- Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct; 55(10): 1906-10.
- Eherer AJ, Schwetz I, Hammer HF, Petnehazy T, Scheidl SJ, Weber K, et al. Effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with oesophageal motor disorders. *Gut*. 2002 Jun; 50(6): 758-64.
- El-Serag HB, Sonnenberg A. Association of esophagitis and esophageal strictures with diseases treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol*. 1997 Jan; 92(1): 52-6.
- Frokjaer JB, Andersen SD, Ejskjaer N, Funch-Jensen P, Drewes AM, Gregersen H. Impaired contractility and remodeling of the upper gastrointestinal tract in diabetes mellitus type-1. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 4881-4890.
- Gustafsson RJ, Littorin B, Berntorp K, Frid A, Thorsson O, Olsson R, et al. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2011; 8: 268-275.
- Gyawali CP, Sifrim D, Carlson DA, Hawn M, Katzka DA, Pandolfino JE, et al. Ineffective esophageal motility: Concepts, future directions, and conclusions from the Stanford 2018 symposium. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Sep; 31(9): e13584.
- Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug; 41(3): 459-73.
- Hansi N, Thoua N, Carulli M, et al. Consensus best practice pathway of the UK scleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: S-214-21.
- Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2002 Mar; 47(3): 652-6.
- Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, Das A, Cooper GS, Chak A. Association of Barrett's esophagus with type II diabetes mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(9): 1108-14.
- Kasamatsu S, Matsumura T, Ohta Y, Hamanaka S, Ishigami H, Taida T, et al. The Effect of Ineffective Esophageal Motility on Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion*. 2017; 95(3): 221-228.
- Kent MS, Luketich JD, Irshad K, et al. Comparison of surgical approaches to recalcitrant gastroesophageal reflux disease in the patient with scleroderma. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 1710-5; discussion 1715-6.
- Khalaf M, Chowdhary S, Elias PS, Castell D. Distal Esophageal Spasm: A Review. *Am J Med*. 2018 Sep; 131(9): 1034-1040.
- Khalaf MHG, Chowdhary S, Elmunzer BJ, Elias PS, Castell D. Impact of Peppermint Therapy on Dysphagia and Non-cardiac Chest Pain: A Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2019 Aug; 64(8): 2214-2218.
- Khshab MA, Familiari P, Draganov PV, Aridi HD, Cho JY, Ujiki M, et al. Peroral endoscopic myotomy is effective and safe in non-achalasia esophageal motility disorders: an international multicenter study. *Endosc Int Open*. 2018 Aug; 6(8): E1031-E1036.
- Konturek JW, Gillissen A, Domschke W. Diffuse esophageal spasm: a malfunction that involves nitric oxide? *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30: 1041-5.
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1327-39.
- Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2013 Jun 15; 4(3): 51-63.
- Kristo I, Schwameis K, Paireder M, Jomrich G, Kainz A, Schoppmann SF. Dysphagia severity is related to the amplitude of distal contractile integral in patients with Jackhammer esophagus. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 May; 30(5): e13276.
- Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal involvement in scleroderma: clinical, endoscopic, and manometric features. *ISRN Rheumatol*. 2011; 2011: 325826 5 pages.
- Laique S, Singh T, Dornblaser D, Gadre A, Rangan V, Fass R, et al. Clinical Characteristics and Associated Systemic Diseases in Patients With Esophageal "Absent Contractility"-A Clinical Algorithm. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Mar; 53(3): 184-190.
- Lauffer A, Forcelini CM, Ruas LO, Madalosso CA, Fornari F. Gastroesophageal reflux disease is inversely related with glycemic control in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2011; 21: 864-870.
- Ling TC, Johnston BT. Esophageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate? *J Clin Gastroenterol*. 2001 Jan; 32(1): 33-6.
- Lluch I, Ascaso JF, Mora F, Minguez M, Peña A, Hernandez A, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 919-924.
- Maradey-Romero C, Gabbard S, Fass R. Treatment of esophageal motility disorders based on the Chicago classification. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014 Dec; 12(4): 441-55.
- Martín-Domínguez V, Pérez-Fernández MT, Marinero A, Jusué-Irurita V, Caldas M, Santander C. Hypercontractile esophagus: Clinical context and motors findings in high resolution manometry. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015 May; 107(5): 274-9.
- Monreal-Robles R, Remes-Troche JM. Diabetes and the Esophagus. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Dec; 15(4): 475-489.
- Muroi K, Miyahara R, Funasaka K, Furukawa K, Sawada T, Maeda K, et al. Comparison of High-Resolution Manometry in Patients Complaining of Dysphagia among Patients with or without Diabetes Mellitus. *Digestion*. 2021; 102(4): 554-562.
- Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2015 Mar 1; 1(1): 82-105.
- Pakoz ZB, Sari SO, Vatansever S, Uran BNO, Camyar H, Gur EO, et al. Ineffective esophageal motility assessment in patients with and without pathological esophageal acid reflux. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 21; 100(20): e26054.
- Pehlivanov N, Liu J, Kassab GS, Beaumont C, Mittal RK. Relationship between esophageal muscle thickness and intraluminal pressure in patients with esophageal spasm. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 Jun; 282(6): G1016-23.
- Petrick JL, Li N, Anderson LA, Bernstein L, Corley DA, El Serag HB, et al. Diabetes in relation to Barrett's esophagus and adenocarcinomas of the esophagus: A pooled study from the International Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Cancer*. 2019 Dec 1; 125(23): 4210-4223.
- Reddy CA, Baker JR, Lau J, Chen JW. High-Resolution Manometry Diagnosis of Ineffective Esophageal Motility Is Associated with Higher Reflux Burden. *Dig Dis Sci*. 2019 Aug; 64(8): 2199-2205.
- Remes Troche JM, Durán-Rosas C. Trastornos motores del esófago distintos a la acalasia. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2020; 50(3): 69-78.
- Roman S, Kahrilas PJ. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterology clinics of North America*. 2013; 42: 27-43. 12.
- Roman S, Marjoux S, Thivolet C, Mion F. Oesophageal function assessed by high-resolution manometry in patients with diabetes and inadequate glycaemic control. *Diabet Med*. 2014 Nov; 31(11): 1452-9.
- Roman S, Pandolfino JE, Chen J, Boris L, Luger D, Kahrilas PJ. Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high-resolution esophageal pressure topography (EPT). *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan; 107(1): 37-45.
- Romero Vázquez J, Jiménez Sáenz y Herrerías Gutiérrez. Afectación esofágica en enfermedades sistémicas, neurológicas y metabólicas. *Diabetes mellitus. Esclerodermia*. *Medicine*. 2008; 10(1): 35-40.
- Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Müller Cde S, Borges CT, Freire EA, Maretti GB, et al. Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol*. 2013 May-Jun; 53(3): 258-75.
- Sanchez MJ, Olivier S, Gediklioglu F, Almeida M, Gaeta M, Nigro M, et al. Chronic opioid use is associated with obstructive and spastic disorders in the esophagus. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Sep 16: e14233.
- Shetler KP, Bikhtii S, Triadafilopoulos G. Ineffective esophageal motility: clinical, manometric, and outcome characteristics in patients with and without abnormal esophageal acid exposure. *Dis Esophagus*. 2017 Jun 1; 30(6): 1-8.

- Shiwaku H, Inoue H, Beppu R, Nakashima R, Minami H, Shiroshita T, et al. Successful treatment of diffuse esophageal spasm by peroral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc*. 2013 Jan; 77(1): 149-50.
- Snyder DL, Crowell MD, Kahn A, Griffing WL, Umar S, Ramirez FC. Prevalence of Barrett's Esophagus in Female Patients With Scleroderma. *Am J Gastroenterol*. 2021 Mar 1; 116(3): 517-521.
- Su A, Gandhi R, Barlow C, Triadafilopoulos G. Clinical and manometric characteristics of patients with Parkinson's disease and esophageal symptoms. *Dis Esophagus*. 2017 Apr 1; 30(4): 1-6.
- Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma. *World J Clin Cases*. 2021 Jul 16; 9(20): 5408-5419.
- Wahba G, Bouin M. Jackhammer esophagus: A meta-analysis of patient demographics, disease presentation, high-resolution manometry data, and treatment outcomes. *Neurogastroenterol Motil*. 2020 Nov; 32(11): e13870.
- Wang X, Pitchumoni C, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 709-712.
- Weusten BLAM, Barret M, Bredenoord AJ, Familiari P, Gonzalez JM, Van Hooft JE, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders part 1: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020 Jun; 52(6): 498-515.
- Weusten BLAM, Barret M, Bredenoord AJ, Familiari P, Gonzalez JM, Van Hooft JE, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders part 2: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2020 Jul; 52(7): 600-614.
- Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jan; 33(1): e14058.
- Yang J, Zhao J, Liao D, Gregersen H. Biomechanical properties of the layered oesophagus and its remodelling in experimental type-1 diabetes. *J Biomech*. 2006; 39: 894-904.
- Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoliti AF, Furst DE, Clements PJ, Weinstein WM. Esophagitis in scleroderma. Prevalence and risk factors. *Gastroenterology*. 1987 Feb; 92(2): 421-8.