



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

## **INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**Análisis y correlación de aspectos histopatológicos, laboratoriales y  
parámetros clínicos en pacientes con diagnóstico de acalasia sometidos a  
miotomía de Heller laparoscópica en el Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA**

**DR. LUIS GUILLERMO GALLEGOS PORTILLO**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. GONZALO MANUEL TORRES VILLALOBOS**

**CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

Título de tesis:

**Análisis y correlación de aspectos histopatológicos, laboratoriales y parámetros clínicos en pacientes con diagnóstico de acalasia sometidos a miotomía de Heller laparoscópica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**

Autor: Luis Guillermo Gallegos Portillo



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

**DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES**

Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. MIGUEL ÁNGEL MERCADO DÍAZ**

Director de Cirugía  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. RUBÉN CORTÉS GONZÁLEZ**

Profesor titular del curso Cirugía General  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**DR. GONZALO MANUEL TORRES VILLALOBOS**

Tutor de tesis  
Jefe del servicio de Cirugía Experimental  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## **Agradecimientos**

*A la Dra. Janette Furuzawa y al Dr. Gonzalo Torres por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.*

*Agradezco al INCMNSZ, al servicio de cirugía y a la gran familia que lo constituye, por haberme permitido formar parte de esta institución a la que le debo mi formación como especialista. Además de haber sido el lugar donde encontré grandes amistades que hicieron de esta etapa formativa un camino de vivencias y grandes recuerdos que jamás olvidaré.*

*Agradezco de forma especial a mis compañeros de generación Carlos, Diego y Jorge, con quienes más he compartido este camino desde su inicio, enfrentado desafíos similares, construyendo momentos inolvidables y formando una gran amistad, siendo una fuente conjunta de apoyo.*

*A mi familia, quienes han sido mi apoyo incondicional toda la vida, por hacerme sentir siempre acompañado a la distancia.*

*A Estefanía, por todo su apoyo amor, cariño y paciencia; por en ocasiones creer en mí más que yo mismo.*

*Finalmente, este trabajo es el resultado de los esfuerzos combinados de muchas personas, y estoy agradecido con cada una de ellas.*

# Tabla de contenido

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>PROBLEMA A ESTUDIAR</b> .....	<b>2</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>2</b>
<i>Acalasia</i> .....	2
<i>Subtipos en acalasia</i> .....	2
<i>Comprensión actual de la etiología</i> .....	3
<i>Características histopatológicas en la acalasia</i> .....	4
<i>Hallazgos de laboratorio en la acalasia</i> .....	5
<i>Estrategias de tratamiento en acalasia</i> .....	5
<i>Terapia farmacológica</i> .....	6
<i>Tratamiento endoscópico</i> .....	6
<i>Tratamiento quirúrgico</i> .....	7
<b>MARCO CONCEPTUAL</b> .....	<b>8</b>
<i>Tabla comparativa del estado del arte de estudios relacionados con factores atribuidos a la etiología de la acalasia y su relación con hallazgos clínicos.</i> .....	8
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>11</b>
<i>Pregunta de investigación</i> .....	12
<i>Justificación</i> .....	12
<i>Hipótesis</i> .....	14
<i>Objetivos</i> .....	14
<i>Objetivo general</i> .....	14
<i>Objetivos específicos</i> .....	14
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO</b> .....	16
<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	16
<b>GRUPO DE ESTUDIO</b> .....	16
<i>Criterios de selección:</i> .....	16
<i>Criterios de inclusión:</i> .....	16
<i>Criterios de exclusión:</i> .....	16
<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b> .....	17
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b> .....	17
<i>Variables dependientes</i> .....	17
<i>Variables independientes</i> .....	18
<b>METODOLOGÍA OPERACIONAL</b> .....	20
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	22
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	23
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>33</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>35</b>
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>36</b>
<b>GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS</b> .....	<b>37</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>38</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>41</b>
<i>Puntuación de ECKARDT</i> .....	41
<i>GERD-HRQL</i> .....	42
<i>Eating Assessment Tool (EAT-10)</i> .....	43

## Resumen

**Introducción:** La acalasia es un trastorno primario de la motilidad esofágica relativamente raro. Se define por ausencia de peristalsis del esófago y falla en la relajación del esfínter esofágico inferior al tragar, lo que resulta en disfagia severa, regurgitación, aspiración, dolor torácico y pérdida de peso. Su etiología aún se desconoce en gran medida.

**Objetivo:** Investigar la correlación entre los cambios histopatológicos observados en la acalasia, así como los hallazgos de laboratorio, con los diferentes subtipos de la enfermedad, su tiempo de evolución y la evolución clínica posoperatoria.

**Metodología:** Se incluyeron diagnosticados con acalasia e intervenidos de miotomía de Heller laparoscópica para su tratamiento y sometidos a evaluación de síntomas mediante cuestionarios clínicos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se recopiló la información relacionada con su historia clínica, datos demográficos, resultados de estudios de laboratorio, de citometría, inmunohistoquímica e histopatología obtenidos mediante tomas de biopsias de tejidos de esófago. Se realizaron comparaciones entre los diferentes subtipos de acalasia, así como con muestras de individuos sanos, y entre el tiempo de evolución de la enfermedad.

**Resultados:** Los hallazgos muestran diversos grados de fibrosis, infiltración de células inflamatorias e hipertrofia y atrofia muscular entre los pacientes con acalasia al compararlos contra los controles sanos, siendo mayor el infiltrado inflamatorio, la atrofia de músculo liso y el grado de fibrosis. Se observaron diferencias en los hallazgos de citometría al comparar ambos tipos de acalasia con individuos sanos. En cuanto a los cambios histopatológicos en base al tiempo de evolución, hubo diferencia en la presencia de mayor hipertrofia muscular en músculo liso a mayor tiempo de evolución. Se encontró una mejor respuesta al tratamiento quirúrgico de la acalasia tipo II.

**Conclusiones:** Los resultados indicaron diversos grados de cambios histopatológicos, infiltración de células inflamatorias e hipertrofia o atrofia del músculo liso entre los pacientes con acalasia y los controles sanos, lo que subraya la base inflamatoria de esta entidad. Los resultados sugieren que la acalasia es una enfermedad con un importante componente inflamatorio local y autoinmune sistémico.

## Problema a estudiar

### Marco teórico

#### *Acalasia*

La acalasia es un trastorno de la motilidad esofágica poco común que afecta el movimiento y la función normales del esófago. Se caracteriza por la alteración de la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) y la ausencia de peristaltismo en el cuerpo esofágico. Esta afección conduce a la obstrucción del paso de alimentos y líquidos desde el esófago hasta el estómago por la incapacidad del esófago para mover los alimentos de manera efectiva, lo que provoca síntomas como disfagia, regurgitación, dolor torácico y pérdida de peso. (1) (2)

Es un trastorno de la motilidad esofágica relativamente raro, con una prevalencia estimada que oscila entre 10 y 15 casos por 100 000 personas y una tasa de incidencia de aproximadamente 1.63 casos por 100 000 personas anualmente en todo el mundo. (3) (4)

Afecta a ambos sexos por igual y puede ocurrir a cualquier edad, aunque se diagnostica con mayor frecuencia en personas de entre 20 y 50 años. (2) (3) No se conocen predisposiciones geográficas, étnicas o culturales a la acalasia. (5)

Los síntomas principales de la acalasia incluyen disfagia, regurgitación, dolor torácico y pérdida de peso. (6) La etiología de la acalasia aún se desconoce en gran medida, pero se considera que es el resultado de un daño en la inervación esofágica. Varias teorías han sugerido que factores autoinmunes, genéticos e infecciosos pueden desempeñar un papel en la aparición de la enfermedad. (5)

La acalasia generalmente se diagnostica a través de la manometría esofágica. El tratamiento de la acalasia se enfoca principalmente en aliviar los síntomas, y las opciones van desde medicamentos, aplicación de toxina botulínica, hasta procedimientos quirúrgicos o endoscópicos. (7)

#### *Subtipos en acalasia*

La acalasia generalmente se clasifica en tres tipos según los patrones manométricos observados durante la manometría esofágica de alta resolución:

Tipo I (acalasia clásica): un diagnóstico concluyente de acalasia tipo I se define como una IRP mediana anormal y ausencia de contractilidad (100 % de peristalsis fallida). Este tipo se caracteriza por una actividad contráctil mínima en el músculo liso del esófago. (8) (9) (10)

Tipo II (acalasia compresiva): un diagnóstico concluyente de acalasia tipo II se define como una IRP mediana anormal y ausencia de contractilidad (100 % de peristaltismo fallido) con presurización panesofágica en 20 % o más de las degluciones. Este subtipo se caracteriza por períodos de contracciones esofágicas simultáneas y poderosas, lo que le da el nombre de acalasia "compresiva". Suele responder bien al tratamiento. (8) (9) (10) (11)

Tipo III (acalasia espástica): Un diagnóstico concluyente de acalasia tipo III se define como un IRP anormal y evidencia de espasmo (20% o más traga con contracción prematura) sin evidencia de peristaltismo. Este tipo se define por contracciones espásticas en el esófago distal. Puede ser el más difícil de tratar y, a menudo, requiere un enfoque más agresivo. (8) (9) (10) (12)

Comprender estos subtipos es crucial para controlar y tratar la acalasia, ya que el subtipo puede influir significativamente en la eficacia de diferentes estrategias de tratamiento. (2) (10)

### ***Comprensión actual de la etiología***

La etiología exacta de la acalasia sigue siendo difícil de determinar, aunque se han propuesto varias teorías. Una hipótesis destacada sugiere que la acalasia es principalmente un trastorno neurodegenerativo, que implica la pérdida o disfunción de las neuronas inhibitoras en el plexo mientérico del esófago. Estas neuronas liberan óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo (VIP), que relajan el EEI y coordinan el peristaltismo. La degeneración de estas neuronas conduce al fracaso de la relajación del EEI y al deterioro de la motilidad esofágica observado en pacientes con acalasia. (1)

Además de la afectación neuronal, se han propuesto otros posibles factores etiológicos, incluidos los mecanismos autoinmunes, los agentes infecciosos, la predisposición genética y los desencadenantes ambientales. Se ha sugerido que la destrucción del plexo mientérico mediada por autoinmunidad es una posible causa en un

subconjunto de casos de acalasia, respaldada por la presencia de autoanticuerpos que se dirigen a componentes del sistema nervioso entérico. (2)

Los factores genéticos también pueden contribuir al desarrollo de la acalasia, ya que existe evidencia de agrupamiento familiar y asociaciones genéticas. Los estudios han identificado variantes genéticas específicas, como las que afectan a los genes implicados en la migración y el desarrollo de las células de la cresta neural, como factores de riesgo potenciales para la acalasia. (1) (13) Los factores genéticos pueden interactuar con desencadenantes ambientales para iniciar o contribuir al desarrollo de la afección. (14)

Los factores ambientales, como las infecciones virales, se han implicado en el desencadenamiento o la exacerbación de la afección. En particular, el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) y el virus del herpes humano 6 (HHV-6) se han detectado en los tejidos esofágicos de algunos pacientes con acalasia, lo que sugiere un papel potencial en la patogénesis de la enfermedad. (15) Otros agentes infecciosos, como la enfermedad de Chagas causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, también se han asociado con síntomas similares a la acalasia en ciertas regiones geográficas. (16)

### ***Características histopatológicas en la acalasia***

Las características histopatológicas observadas en la acalasia incluyen una reducción en el número de células ganglionares, fibrosis e hipertrofia de la muscularis propria con engrosamiento de la pared esofágica, así como infiltración de células inflamatorias. (2)

La característica histopatológica cardinal de la acalasia es la degeneración y pérdida de neuronas inhibitorias, particularmente aquellas que contienen óxido nítrico sintasa, en el plexo mientérico. La pérdida de estas neuronas altera el delicado equilibrio entre la neurotransmisión excitadora (colinérgica) y la inhibidora (nitrérgica), lo que da como resultado un tono colinérgico sin oposición, aperistalsis esofágica y falta de relajación del esfínter esofágico inferior. (17)

La inflamación crónica puede provocar fibrosis dentro del plexo mientérico; así mismo, el aumento sostenido de la presión en el esfínter esofágico inferior y la ausencia de peristalsis desencadenan la hipertrofia de la muscularis propria, lo que se suma a la disfunción esofágica. (17)

Sin embargo, estos hallazgos pueden variar entre los individuos y la correlación entre los cambios histopatológicos y la presentación clínica aún no se comprende por completo. La evaluación histológica de muestras de tejido esofágico, obtenidas mediante biopsia endoscópica o resección quirúrgica, puede brindar información valiosa sobre las anomalías estructurales asociadas con la acalasia. (14)

Desde una perspectiva de investigación, estos cambios histopatológicos brindan hallazgos importantes sobre la etiología subyacente de la acalasia. Además, la correlación de las características histopatológicas específicas con los subtipos clínicos, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento podría proporcionar información valiosa para el manejo de este trastorno.

### ***Hallazgos de laboratorio en la acalasia***

Los hallazgos de laboratorio en la acalasia son diversos e incluyen marcadores inmunológicos, perfiles de autoanticuerpos y evaluaciones serológicas y bioquímicas. Estos hallazgos suelen ser inespecíficos, pero pueden proporcionar evidencia de apoyo y excluir otras condiciones. (6) Los análisis de laboratorio séricos de rutina, incluidos los hemogramas completos y los paneles metabólicos, suelen ser normales en la acalasia, sin embargo, diversos estudios han reportado niveles elevados de marcadores inflamatorios, como la interleucina-6 (IL-6), la proteína C reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), en pacientes con acalasia. (14) (18) Además, en algunos casos se ha observado la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales, específicos en la fisiopatología de la acalasia, como anticuerpos anti-Hu y antinucleares neuronales (ANNA), lo que indica el papel potencial de un proceso autoinmune en la patogenia de este trastorno. (19)

Sin embargo, estos hallazgos aún son preliminares y se necesita una investigación más extensa para confirmar su utilidad diagnóstica y pronóstica en la acalasia.

### ***Estrategias de tratamiento en acalasia***

Las estrategias de tratamiento para la acalasia tienen como objetivo aliviar la sintomatología primaria de este trastorno de la motilidad esofágica, centrándose en

disminuir la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) y mejorar el vaciamiento esofágico. Existen tres enfoques clave para el manejo de la acalasia, que incluyen la intervención farmacológica, los tratamientos endoscópicos y las terapias quirúrgicas.

#### *Terapia farmacológica*

La línea inicial de tratamiento a menudo involucra agentes farmacológicos, tales como bloqueadores de los canales de calcio y nitratos, que actúan induciendo la relajación del músculo liso y, posteriormente, disminuyendo la presión del EEI. (6) Si bien estos medicamentos pueden ofrecer un alivio sintomático temporal para los pacientes con acalasia, su eficacia general en el manejo a largo plazo es limitada y pueden presentar efectos secundarios significativos. Como resultado, la terapia con medicamentos generalmente se reserva para aquellos pacientes que no son candidatos para tratamientos más invasivos debido a comorbilidades o preferencias personales.

#### *Tratamiento endoscópico*

Existen dos tipos principales de tratamientos endoscópicos para la acalasia: la inyección de toxina botulínica y la dilatación neumática.

La inyección de toxina botulínica consiste en la inyección endoscópica de toxina botulínica en el EEI. La toxina actúa para inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo que provoca una disminución temporal de la presión del EEI. Se utiliza con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada o en aquellos que no son candidatos para otras terapias más invasivas. Los efectos son en general temporales, y frecuentemente es necesario repetir el tratamiento a lo largo del tiempo. (6)

La dilatación neumática implica el uso de un globo que se inserta a través de un endoscopio y se infla al nivel del EEI. Esta dilatación forzada desgarrará las fibras musculares del EEI, lo que puede reducir la obstrucción esofágica y aliviar los síntomas de la acalasia. Esta estrategia puede ofrecer un alivio duradero para muchos pacientes, aunque existe el riesgo de perforación esofágica y el posterior desarrollo de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). (20)

### *Tratamiento quirúrgico*

La principal intervención quirúrgica para la acalasia es la miotomía de Heller laparoscópica. En este procedimiento se dividen las fibras musculares del EEI, aliviando la obstrucción y permitiendo que los alimentos y los líquidos pasen más fácilmente al estómago. Para prevenir la ERGE posoperatoria, a menudo se realiza una funduplicatura parcial junto con la miotomía. Los estudios han demostrado que la miotomía de Heller laparoscópica puede proporcionar un alivio de los síntomas a largo plazo para la mayoría de los pacientes con acalasia. (2) (20)

Recientemente, la miotomía endoscópica peroral (POEM) ha surgido como un enfoque de tratamiento novedoso y prometedor. Este procedimiento endoscópico mínimamente invasivo imita los efectos de una miotomía quirúrgica, pero sin necesidad de incisiones externas. Algunos estudios han demostrado que POEM ofrece un alivio de los síntomas de acalasia comparable al de la miotomía de Heller laparoscópica, lo que lo convierte en una opción potencialmente preferible para ciertos pacientes debido a su naturaleza menos invasiva. (20) (21)

La elección del tratamiento depende de varios factores, como la edad del paciente, las comorbilidades, la gravedad de los síntomas y la preferencia del paciente. Independientemente del enfoque de tratamiento elegido, la vigilancia continua y la atención de seguimiento son necesarias para monitorear la recurrencia de los síntomas y manejar las posibles complicaciones.

## Marco conceptual

### *Tabla comparativa del estado del arte de estudios relacionados con factores atribuidos a la etiología de la acalasia y su relación con hallazgos clínicos.*

**Tabla 1.** Tabla comparativa del estado del arte de estudios relacionados con factores atribuidos a la etiología de la acalasia y su relación con hallazgos clínicos.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	HIPOTESIS U OBJETIVO	POBLACION DE ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIÓN	ASPECTOS METODOLÓGICOS (DISEÑO, INDICADORES, ETC)
Goldblum et al., 1996 (22)	Examen histológico de cambios musculares .	Los cambios musculares son significativos en la acalasia.	Pacientes sometidos a esofagomiotomía	Se encontró hipertrofia y fibrosis en especímenes de esofagomiotomía, lo que sugiere que los cambios en el tejido muscular contribuyen a la progresión de la enfermedad.	Hipertrofia y fibrosis observadas en muestras de esofagomiotomía de pacientes con acalasia.	Se analizaron las características histológicas de muestras de esofagomiotomía de 11 pacientes con acalasia y se compararon con los hallazgos de muestras de control obtenidas de 8 pacientes que se sometieron a esofagectomía por adenocarcinoma intramucoso.
Facco et al., 2008 (23)	Estudios inmunoquímicos y pruebas de ADN viral	Investigar el repertorio de receptores de células T (TCR) y la capacidad de reconocer los antígenos del virus del herpes humano tipo 1 (HSV-1) de los linfocitos T infiltrantes del EEI en pacientes con acalasia.	Pacientes con acalasia idiopática	Encontró que las células T en el plexo mientérico de los pacientes con acalasia reaccionan a los antígenos del HSV-1	Sugiere una infección viral como una posible causa de acalasia.	Se estudiaron 59 pacientes con acalasia idiopática y 38 donantes multiorgánicos cadavéricos en latido del corazón (controles). Mediante evaluación de citometría de flujo y análisis de espectrotipado de longitud de CDR3, se analizaron los linfocitos de 18 pacientes y 15 controles, mientras que se emplearon 41 pacientes y 23 controles para ensayos funcionales.
Gockel et al., 2008 (17)	Examen histológico.	La acalasia se asocia con la pérdida de neuronas inhibitorias.	Pacientes con acalasia sometidos a tratamiento quirúrgico.	Reducción de células intersticiales de Cajal (ICC) y óxido nítrico sintasa neuronal (n-NOS)	Se confirmó una reducción de ICC y n-NOS en pacientes con acalasia, apoyando la teoría de la degeneración	Se evaluó la inmunorreactividad de ICC (CD117/c-kit) y n-NOS en 53 pacientes con una mediana de edad de 45 (6-78) años sometidos a cirugía por acalasia. En 42 pacientes, se tomaron biopsias de la zona de

				en pacientes con acalasia.	neuronal en la acalasia.	alta presión del EEI durante la miotomía de Heller, mientras que en 11 pacientes con acalasia terminal y megaesófago descompensado, se resecó el esófago completo. Se llevó a cabo un análisis semicuantitativo y las deficiencias de ICC y n-NOS se clasificaron en cuatro grados. La intensidad de la tinción se correlacionó con los hallazgos clínicos, radiológicos y manométricos preoperatorios y con la puntuación de Eckardt postoperatoria a largo plazo.
Rohof et al., 2013 (12)	Relación con los síntomas clínicos	El subtipo manométrico se asocia con la respuesta al tratamiento	176 pacientes que participaron en el ensayo europeo sobre acalasia.	Correlación identificada entre la presión del EEI y la gravedad de los síntomas	Un mayor porcentaje de pacientes con acalasia tipo II son tratados con éxito con dilatación neumática o miotomía de Heller que los pacientes con acalasia tipo I y III. Las tasas de éxito en el tipo II son altas para ambos grupos de tratamiento, pero significativamente más altas en el grupo de dilatación neumática. Los pacientes con tipo III probablemente se pueden tratar mejor con miotomía de Heller.	Los síntomas (pérdida de peso, disfagia, dolor retroesternal y regurgitación) se evaluaron mediante la puntuación de Eckardt; el tratamiento se consideró exitoso si la puntuación de Eckardt era de 3 o menos. Los trazados manométricos se clasificaron según los 3 subtipos de Chicago.
Chen et al., 2021 (24)	Examen histológico de diferentes subtipos de acalasia	Observar las características histopatológicas (degeneración del plexo mientérico esofágico y	Se incluyeron pacientes que fueron diagnosticados con acalasia por manometría de alta resolución (HRM) y recibieron	El número de CCI en pacientes con acalasia tipo I fue significativamente menor que el de los pacientes con acalasia tipo II, seguido por el de los pacientes	Las células ICC y la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) positivas se redujeron significativamente en el músculo del EEI de pacientes con acalasia. El número de CCI difirió entre los	Especímenes de músculo EEI de 122 pacientes con acalasia que se sometieron a miotomía endoscópica peroral y de 10 pacientes de control que se sometieron a esofagectomía por cáncer de esófago. Se realizó una tinción con hematoxilina-eosina para evaluar la infiltración

		reducción de las células intersticiales de Cajal (ICC) del EEI de pacientes con acalasia con diferentes subtipos y diferente pronóstico.	miotomía endoscópica peroral (POEM)	control. El número de células positivas para nNOS fue significativamente menor en pacientes con acalasia que en los pacientes de control. El grupo no recurrente tuvo significativamente más ICC que el grupo recurrente.	diferentes subtipos de acalasia y estuvo relacionado con el pronóstico clínico de los pacientes.	inflamatoria, la fibrosis y la atrofia. Se realizó tinción inmunohistoquímica específica para identificar ICC y nNOS.
--	--	--	-------------------------------------	---	--	---

Estos estudios informan colectivamente un marco conceptual integral, con el objetivo de dilucidar aún más los roles de cada mecanismo etiológico propuesto (pérdida de neuronas inhibitorias, respuesta autoinmune, cambios musculares, factores genéticos e infecciones virales) en la etiología de la acalasia, y cómo estos se han correlacionado con síntomas clínicos y resultados posoperatorios. La información obtenida de estos estudios informa un enfoque integral que incluye características histopatológicas, hallazgos de laboratorio y resultados quirúrgicos.

## **Planteamiento del problema**

La acalasia es una enfermedad esofágica crónica que impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes, ocasionando disfagia, dolor torácico y regurgitación, caracterizado por la ausencia de relajación del esfínter esofágico inferior y la pérdida de peristaltismo en el cuerpo esofágico (20) (25). Si bien es una enfermedad con baja incidencia, su impacto en la calidad de vida de los pacientes es considerable y, a pesar de los avances en su diagnóstico y manejo clínico, su etiología exacta sigue siendo objeto de debate y análisis. Se han propuesto varias teorías, incluyendo infecciones virales, factores genéticos y componentes autoinmunitarios. (2) (26) No obstante, el cuadro completo de la enfermedad, particularmente en relación con cambios laboratoriales, inflamatorios, de citometría, inmunohistoquímica y características histopatológicas, aún no se ha delineado de manera exhaustiva.

Históricamente, la investigación sobre acalasia ha oscilado entre estudios centrados en la etiología, patofisiología y enfoques terapéuticos. Sin embargo, ha habido una notable falta de estudios que aborden un espectro más amplio de la enfermedad. Esta omisión representa una brecha significativa en la literatura actual. El estudio de la interacción entre las características clínicas y patológicas puede ofrecer una comprensión más profunda de la enfermedad, facilitando la identificación de patrones específicos y, posiblemente, el descubrimiento de factores de riesgo o desencadenantes previamente no reconocidos. (17) Del mismo modo, identificar patrones en las características clínicas y de laboratorio puede proporcionar pistas sobre la etiología subyacente de la enfermedad, especialmente en vista de la reciente hipótesis de que la acalasia puede tener un componente autoinmunitario. (26)

La falta de una comprensión completa sobre la etiología de la acalasia no solo limita nuestra capacidad para diagnosticar y tratar eficazmente la enfermedad, sino que también restringe la identificación de subgrupos específicos de pacientes que podrían beneficiarse de enfoques terapéuticos diferenciados. (27) Un enfoque integral puede ayudar a identificar subgrupos de pacientes con características clínicas y patológicas específicas, lo que podría, en última instancia, informar y guiar estrategias de tratamiento más efectivas.

En resumen, a pesar de la rica literatura sobre acalasia, existe una brecha significativa en la investigación que adopta un enfoque integral. Dada esta necesidad, la presente tesis busca explorar y analizar de manera integrada las diversas características asociadas a la acalasia, con el objetivo de aportar una visión más detallada de la enfermedad, llenando el vacío existente en la literatura actual.

### ***Pregunta de investigación***

¿Cuáles son las características histopatológicas y de laboratorio subyacentes asociadas con la acalasia de acorde a sus subtipos?

### ***Justificación***

La justificación para realizar esta tesis sobre la etiología de la acalasia basada en las características histopatológicas y los hallazgos de laboratorio se ve respaldada por sus posibles implicaciones para el pronóstico postoperatorio. Comprender los mecanismos subyacentes y los factores que contribuyen a la acalasia puede tener un impacto directo en los resultados quirúrgicos y el pronóstico a largo plazo.

Las intervenciones quirúrgicas, como la miotomía de Heller laparoscópica o la dilatación neumática, son opciones terapéuticas comúnmente empleadas para aliviar los síntomas y mejorar la función esofágica de pacientes con acalasia. (6) Sin embargo, las tasas de éxito de estos procedimientos varían y un subgrupo de pacientes puede experimentar síntomas recurrentes o complicaciones posoperatorias. Al investigar las características histopatológicas y los hallazgos de laboratorio asociados con la acalasia, este proyecto puede apoyar en brindar información valiosa sobre los factores que influyen en el pronóstico posoperatorio.

La evaluación histopatológica de muestras de tejido esofágico obtenidas de pacientes con acalasia sometidos a estrategias terapéuticas invasivas puede identificar anomalías estructurales específicas que pueden afectar los resultados quirúrgicos. Por ejemplo, el grado de infiltrado inflamatorio y la fibrosis en la pared esofágica pueden afectar el éxito de la miotomía y la función subsiguiente de los músculos esofágicos. (1) Comprender la relación entre las características histopatológicas y los resultados

posoperatorios puede ayudar a los cirujanos a identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de medidas adicionales, como técnicas quirúrgicas personalizadas o terapias complementarias.

Además, estudios recientes han sugerido que subtipos histopatológicos específicos de acalasia pueden tener respuestas variables a las intervenciones quirúrgicas e influir en el pronóstico posoperatorio. Por ejemplo, la presencia de infiltrados de células inflamatorias y eosinófilos en el tejido esofágico se ha asociado con un mayor riesgo de síntomas posoperatorios y peores resultados. (28) Además, la presencia de fibrosis de la pared esofágica e hipertrofia muscular se ha relacionado con una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento y la necesidad de repetir las intervenciones. (29)

Los hallazgos de laboratorio, incluidos los marcadores inmunológicos y los perfiles de autoanticuerpos, también pueden brindar información sobre la respuesta inmunitaria y la inflamación asociadas con la acalasia. Estos factores pueden influir en la cicatrización posoperatoria, la recuperación y el riesgo de complicaciones. Por ejemplo, los niveles elevados de marcadores inflamatorios, como la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR), se han asociado con complicaciones posoperatorias en varios procedimientos quirúrgicos. (30) De manera similar, la presencia de autoanticuerpos, como los anticuerpos antinucleares neuronales (ANNA), puede ser indicativa de mecanismos autoinmunes que contribuyen a la patogénesis de la acalasia. (19) Comprender la correlación entre estos marcadores y los resultados posoperatorios en pacientes con acalasia puede ayudar a identificar a aquellos con mayor riesgo y guiar las estrategias de manejo perioperatorio.

Al dilucidar la relación entre las características histopatológicas, los hallazgos de laboratorio y el pronóstico postoperatorio, este proyecto puede contribuir a la optimización de las intervenciones quirúrgicas y la atención postoperatoria de los pacientes con acalasia. Este conocimiento puede ayudar en la selección de técnicas quirúrgicas apropiadas, el asesoramiento del paciente y la implementación de medidas preventivas para mejorar los resultados quirúrgicos, reducir el riesgo de complicaciones y mejorar el pronóstico a largo plazo.

En resumen, investigar las características histopatológicas y los hallazgos de

laboratorio asociados con la acalasia no solo contribuye a nuestra comprensión de la etiología de la enfermedad, sino que también tiene implicaciones importantes para el pronóstico posoperatorio. Los cambios histopatológicos que se pueden observar en acalasia brindan pistas importantes sobre la etiología. Además, la correlación de las características histopatológicas específicas con los subtipos clínicos, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento puede proporcionar información valiosa para el manejo de este padecimiento.

Al identificar los factores que influyen en los resultados quirúrgicos, esta investigación puede guiar a los cirujanos para adaptar sus enfoques, optimizar la atención al paciente y, en última instancia, mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes con acalasia.

### ***Hipótesis***

Existen diferencias entre las características histopatológicas y los hallazgos de laboratorio encontrados en pacientes con acalasia entre los diferentes subtipos y entre controles sanos.

### ***Objetivos***

#### ***Objetivo general***

Investigar la correlación entre los cambios histopatológicos observados en la acalasia, así como los hallazgos de laboratorio, con los diferentes subtipos de la enfermedad y la evolución clínica posoperatoria basada en cuestionarios cénicos de síntomas.

Al explorar estas características, este proyecto contribuirá en dilucidar sobre los posibles factores etiológicos que pueden desempeñar un papel en el desarrollo y la progresión de la acalasia, para contribuir a una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y proporcionar información valiosa para futuras estrategias diagnósticas y terapéuticas.

#### ***Objetivos específicos***

Analizar las características histopatológicas en muestras de tejido esofágico obtenidas de pacientes con acalasia, incluida la fibrosis y la infiltración de células inflamatorias, para

identificar anomalías estructurales asociadas con la enfermedad.

Correlacionar los subtipos de acalasia con sus características histopatológicas y hallazgos de laboratorio.

Proponer un marco teórico integral para la etiología de la acalasia, integrando los hallazgos de las características histopatológicas y los hallazgos de laboratorio, para mejorar nuestra comprensión de los complejos mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad.

Contribuir al cuerpo de conocimiento existente sobre la etiología de la acalasia, brindando información para futuras direcciones de investigación en el campo.

Contribuir a la comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad, los posibles factores de riesgo y las implicaciones clínicas, lo que en última instancia conduce a una mejor precisión diagnóstica, estrategias de tratamiento y resultados de los pacientes con acalasia.

## **Material y métodos**

### **Tipo de estudio**

Estudio observacional y analítico.

### **Población de Estudio**

Pacientes diagnosticados con acalasia por manometría de alta resolución, intervenidos de miotomía de Heller laparoscópica para el tratamiento de la acalasia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **Grupo de estudio**

#### ***Criterios de selección:***

##### *Criterios de inclusión:*

- Diagnóstico confirmado de acalasia basado en síntomas clínicos, imágenes radiológicas y/o resultados de manometría esofágica.
- Disponibilidad de muestras de tejido esofágico obtenidas mediante biopsias endoscópicas o resección quirúrgica para evaluación histopatológica.
- Disponibilidad de evaluaciones de laboratorio.
- Historia clínica adecuada con información clínica detallada y datos de seguimiento postoperatorio, así como información de cuestionarios clínicos.

##### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con otros trastornos de la motilidad esofágica o afecciones gastrointestinales que pueden simular acalasia.
- Individuos con registros médicos inadecuados o incompletos, que dificulte determinar el diagnóstico o evaluar los resultados posoperatorios.
- Pacientes que han recibido tratamientos o intervenciones para la acalasia antes de la recolección de muestras de tejido y sangre, lo que podría confundir el análisis.
- Pacientes sin información de cuestionarios clínicos pre y posoperatorios disponibles.

## Tamaño de la muestra

El trabajo incluye a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán hasta la fecha.

## Definición de variables

### *Variables dependientes*

Tabla 2. Variables dependientes

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
<b>Presencia y extensión de fibrosis en la pared esofágica.</b>	Presencia y extensión de la fibrosis en la pared esofágica: la fibrosis se refiere al engrosamiento y cicatrización de los tejidos debido a la deposición excesiva de tejido conjuntivo fibroso. En la acalasia, se puede observar fibrosis en la pared esofágica, lo que puede provocar rigidez y reducción de la elasticidad del esófago, lo que contribuye aún más a la obstrucción del paso de alimentos y líquidos.	Dependiente, categórica, cualitativa.	Nominal.	Evaluación cualitativa de la presencia o ausencia de fibrosis y, si está presente, clasificación cualitativa de la extensión o gravedad (ausente, leve, moderada, severa).
<b>Infiltración de células inflamatorias en tejido esofágico.</b>	Infiltración de células inflamatorias en el tejido esofágico: la infiltración de células inflamatorias se refiere a la presencia de células inmunitarias, como glóbulos blancos, dentro del tejido esofágico. En la acalasia, la inflamación puede ocurrir en el esófago, posiblemente como resultado de una respuesta inmunitaria a procesos neurodegenerativos u otros desencadenantes.	Dependiente, categórica, cualitativa.	Nominal.	Evaluación cualitativa de la presencia o ausencia de células inflamatorias dentro del tejido esofágico.

<b>Grado de hipertrofia o atrofia muscular.</b>	La hipertrofia muscular se refiere a un aumento en el tamaño y grosor de las células del músculo liso en la pared esofágica. Por otro lado, la atrofia muscular se refiere a una disminución en el tamaño y grosor de las células musculares. Estos cambios en la estructura muscular se pueden observar en la acalasia y pueden afectar la motilidad y la función del esófago.	Dependiente, cuantitativa, continua.	Ordinal.	Clasificación cualitativa del grado de hipertrofia o atrofia muscular (leve, moderada, severa).
<b>Calcificaciones en células de músculo liso</b>	Refiere a la presencia de depósitos de calcio en el músculo liso.	Dependiente, categórica, cualitativa.	Nominal.	Binario (Presencia/Ausencia)
<b>Niveles de marcadores inmunológicos.</b>	Los marcadores inmunológicos son sustancias que indican la activación del sistema inmunitario. En la acalasia, los niveles de ciertos marcadores pueden estar elevados, lo que refleja la presencia de inflamación o una respuesta inmunitaria.	Dependiente, cuantitativa, continua.	Razón.	Medición cuantitativa de los niveles de marcadores inmunológicos específicos (p. ej., pg/ml, ng/ml o UI/ml).

### ***Variables independientes***

**Tabla 3.** Variables independientes

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>Tipo de acalasia</b>	Clasificación de Chicago, que clasifica la acalasia en diferentes subtipos según los hallazgos de la manometría esofágica. El sistema de clasificación identifica tres subtipos principales: Tipo I (acalasia clásica), Tipo II (acalasia con presurización panesofágica) y Tipo III (acalasia espástica).	Independiente, cuantitativa, continua.	Razón.	Tipo I (acalasia clásica), Tipo II (acalasia con presurización panesofágica) y Tipo III (acalasia espástica)

<b>Edad</b>	Edad del paciente al momento de ingreso al estudio.	Independiente, cuantitativa, continua.	Razón.	Edad expresada en años cumplidos.
<b>Género</b>	Sexo biológico del paciente.	Independiente, categórica, cualitativa.	Nominal.	Categorizado como mujer u hombre
<b>IMC</b>	Medida para evaluar el peso corporal del individuo en relación con su altura.	Independiente, cuantitativa, continua.	Razón.	kg/m <sup>2</sup>
<b>Tiempo de evolución</b>	Duración desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.	Independiente, cuantitativa, continua.	Razón.	Expresado en meses.
<b>Laboratorios prequirúrgicos (parámetros bioquímicos)</b>	Niveles de marcadores específicos en el suero sanguíneo.	Independiente, cuantitativa, continua.	Razón.	mg/L, ng/mL, u otras unidades de concentración según el marcador.
<b>Anticuerpos antinucleares</b>	Presencia de autoanticuerpos que se unen al núcleo de la célula.	Independiente, categórica, cualitativa.	Nominal.	Binario (Positivo/Negativo)
<b>Citometría de flujo</b>	Número o porcentaje de tipos celulares específicos identificados a través de la citometría de flujo.	Independiente, cuantitativa, continua.	Razón.	Número o porcentaje de tipos celulares específicos identificados a través de la citometría de flujo.
<b>Inmunohistoquímica</b>	Presencia y nivel de un marcador proteico en muestras de tejido.	Independiente, cuantitativa, continua.	Razón.	Puntuación de intensidad
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	Si el paciente ha sido diagnosticado con alguna enfermedad autoinmunitaria.	Independiente, categórica, cualitativa.	Nominal.	Binario (Sí/No)
<b>Alergias</b>	Si el paciente tiene alergias conocidas.	Independiente, categórica, cualitativa.	Nominal.	Binario (Sí/No)

<b>Asma</b>	Si el paciente ha sido diagnosticado con asma.	Independiente, categórica, cualitativa.	Nominal.	Binario (Sí/No)
<b>Enfermedades de la infancia</b>	Enfermedades o afecciones que el paciente tuvo durante su infancia.	Independiente, categórica, cualitativa.	Nominal.	Binario (Sí/No), si el paciente cuenta con antecedente de haber padecido varicela, rubeola o sarampión.
<b>Cuestionarios clínicos (ECKARDT, EAT-10, GERD-HRQL)</b>	Medida de resultado informada por el paciente, utilizada para evaluar sintomatología	Independiente, cuantitativa, continua.	Ordinal.	Puntaje obtenido de los cuestionarios clínicos.

### **Metodología operacional**

Se incluyeron diagnosticados con acalasia e intervenidos de miotomía de Heller laparoscópica para su tratamiento y sometidos a evaluación de síntomas mediante cuestionarios clínicos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se incluyeron pacientes entre 18 y 80 años de edad en este único centro. El diagnóstico de acalasia se basó en la manometría esofágica que mostró ausencia de peristalsis y relajación alterada del EEI (presión nadir de 10 mm Hg durante la relajación inducida por la deglución). Además, los pacientes debían tener una puntuación de síntomas de ECKARDT superior a 3. La puntuación de ECKARDT (puntuación máxima, 12) es la suma de las puntuaciones de los síntomas de disfagia, regurgitación y dolor torácico (0, ausente; 1, ocasional; 2, diario; y 3, cada comida), y pérdida de peso (0, sin pérdida de peso; 1, 5 kg; 2, 5–10 kg; y 3, 10 kg). (Ver anexos)

La información clínica, incluidos los datos demográficos, el historial médico, la sintomatología y el historial de tratamiento, fue extraída de los registros médicos y los cuestionarios clínicos de los pacientes.

Las evaluaciones histopatológicas fueron realizadas en muestras de tejido esofágico obtenidas durante biopsias endoscópicas o procedimientos quirúrgicos. Se evaluarían las características histopatológicas como la fibrosis y la infiltración de células inflamatorias. Se realizó tinción con hematoxilina-eosina; se evaluaron el grado de fibrosis y la presencia de atrofia, hipertrofia y calcificaciones del músculo del EEI. El grado de fibrosis se clasificó como sigue: (i) fibrosis nulo o leve; (ii) fibrosis moderada, extensión del tejido fibrótico a los haces de músculo liso; y (iii) fibrosis severa, fibrosis en puente entre haces musculares vecinos. Las células de infiltrado inflamatorio se valoraron en base a la presencia de linfocitos y se contaron con un aumento de 400x.

Se realizaron evaluaciones de laboratorio en muestras de sangre para medir marcadores parámetros bioquímicos relevantes.

Para los datos de la citometría de flujo, se obtuvo una muestra de sangre venosa (10 mL) de cada sujeto. Las células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMC) se aislaron mediante centrifugación en gradiente en Lymphoprep (Axis-Shield PoC AS, Oslo, Noruega). Para Th17 (CD3+/CD4+/CD161+/IL-17A+), y células T reguladoras (CD3+/CD4+/CD25+/Foxp3+), las PBMC se marcaron con 5 µL de anti-CD3-FITC-humano, anti-CD4-PeCy5- y anti-CD161- anticuerpos monoclonales conjugados con APC (BD Biosciences, San Jose, CA); anticuerpos monoclonales conjugados anti-CD14-FITC-, anti-CD4-PeCy5-, anti-CD3-APC- o CD3-FITC-, anti-CD4-PeCy5- y anti-CD25-APC (BD Biosciences, San Jose, C.A). La tinción intracelular se realizó con 5 µl de un monoclonal marcado con IL-22-PE-, IL-17A-PE-, IL-4-PE-, IFN-γ-PE- o anticuerpos monoclonales antihumanos marcados con Foxp3-PE (BD Biosciences). Finalmente, los subconjuntos T se analizaron por citometría de flujo con un Accuri C6 (BD Biosciences). Se registró un total de 500 000 a 1 000 000 de eventos para cada muestra y se analizó con el software FlowJo X (Tree Star, Inc.). Se realizó una activación electrónica para células CD3+/CD4+/CD161+, o CD3+/CD4+/. Los resultados se expresan como el porcentaje relativo de células que expresan IL-22, IL-17A, IL-4, IFN-γ o Foxp3. Como control de isotipo, se usó IgG1-FITC/IgG1-PE/CD45-PeCy5 IgG1,κ de ratón (BD Tritest, BD Biosciences) para establecer el umbral y las puertas en el citómetro. Procesamos una muestra de PBMC sin teñir (control de autofluorescencia) y permeabilizada. El control

de autofluorescencia se comparó con controles positivos de células teñidas individuales para confirmar que las células teñidas estaban a escala para cada parámetro. Además, se usaron perlas BD Calibrite 3 para ajustar la configuración del instrumento, configurar la compensación de fluorescencia y verificar la sensibilidad del instrumento (BD CaliBRITE, BD Biosciences). Los controles de fluorescencia menos uno (FMO) se tiñeron en paralelo usando el panel de anticuerpos con omisión secuencial de un anticuerpo. (26)

Se realizó el vaciado de variables en el programa Microsoft® Excel para Mac versión 16.75, para su posterior análisis y construcción de modelo estadístico utilizando el software SPSS 29.0 (IBM Corporation).

### **Plan de análisis estadístico**

Las estadísticas descriptivas resumirán las características clínicas de la población de estudio, las características histopatológicas y los hallazgos de laboratorio.

Los datos demográficos, clínicos y laboratoriales se presentan como promedio, desviación estándar, mediana e intervalo.

Las variables categóricas se compararon utilizando Chi cuadrada. Las variables demográficas y aquellas comparativas entre dos grupos considerados independientes se compararon utilizando la prueba T de Student para muestras independientes, todos los valores de P fueron de 2 colas y un valor de P inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Comparando las diferencias en las características histopatológicas y los hallazgos de laboratorio entre los diferentes grupos de pacientes (Acalasia tipo I, tipo II y controles sanos).

Los hallazgos del análisis de datos se integrarían para desarrollar un marco teórico integral para la etiología de la acalasia. La relación entre las características histopatológicas, los hallazgos de laboratorio y los posibles factores etiológicos se discutiría e interpretaría a la luz de la literatura y el conocimiento médico existente.

### **Consideraciones éticas**

Este proyecto contó con la aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, apegándose a los códigos internacionales de ética de la investigación, código de Núremberg (1947), 18ª Asamblea Mundial Médica (AMM 1964), declaración de Helsinki I, 29ª asamblea de la Asociación Médica Mundial (AMM, Tokio 1975), Helsinki II enmendada en la 35ª AMM (Venecia 1983) y 41ª AMM (Hong-Kong 1989), así como lo establecido en la Ley General de Salud Título Quinto y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

## Resultados

En total, en nuestra serie se contaban con 79 pacientes con acalasia tipo I, de los cuales 41 fueron excluidos por no contar con cuestionarios clínicos pre y 6 meses posquirúrgicos completos, así mismo, se eliminaron 9 pacientes por no contar con biopsia de tejido. Del mismo modo, se contaban con 134 pacientes con acalasia tipo II, de los cuales se eliminaron 58 por no contar con cuestionarios clínicos pre y 6 meses posquirúrgicos completos y se eliminaron 32 pacientes por no contar con biopsia de tejido y 1 por biopsia no valorable; para acalasia tipo III, se contaban con 7 pacientes, eliminando 5 por no contar con resultado de cuestionarios y 2 por no contar con biopsia, así mismo se cuentan con los datos de biopsias de 57 pacientes sanos, los cuales son reportados de forma descriptiva. En base a lo anterior, incluimos 29 pacientes con acalasia tipo I, 43 pacientes con acalasia tipo II, 0 pacientes con acalasia tipo, y 57 controles sanos. El seguimiento reportado fue de 6 meses. No hubo diferencias significativas entre grupos en edad ni índice de masa corporal, siendo estos muy similares entre ambos grupos (Tabla 4).

Clínicamente, antes del diagnóstico, los pacientes informaron una duración media de síntomas de 27.29 meses, siendo de 35.76 meses para acalasia tipo I y de 21.58 para el tipo II.

No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de cuestionarios clínicos (EAT-10, GERD-HRQL, ECKARDT) antes del procedimiento quirúrgico entre los grupos. Utilizando como base de escala de gravedad de síntomas la puntuación de ECKARDT, se observó un mayor puntaje promedio en los pacientes con acalasia tipo II y en aquellos con duración de síntomas mayor a 24 meses, pero sin alcanzar significancia estadística; sin embargo, si hubo una diferencia significativa entre los resultados del puntaje del ECKARDT al comparar los resultados posquirúrgicos entre acalasia tipo I y tipo II y en base al tiempo de evolución menor a 24 meses.

Se encontró un mayor porcentaje de prevalencia de la presencia de anticuerpos antinucleares en acalasia tipo II, pero sin mostrar significancia estadística.

**Tabla 4.** Datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

	<b>Tipo I (n=29)</b>	<b>Tipo II (n=43)</b>	<b>Sanos (n=57)</b>	<b>p</b>
<b>Demográficos</b>				
Edad (años), Promedio ± SD	46.62 ± 15.17	44.72 ± 15.16	35.53 ± 10.60	0.604*
Mediana	47	41	37.00	0.001**
Intervalo	24—76	21—77	18—58	0.001***
Sexo, Mujer/Hombre	13 / 16	28 / 16	8 / 49	0.132*
<b>Clínicos</b>				
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Promedio ± DS	23.59±5.36	23.30 ± 5.12	ND	0.814*
Mediana	23.6	21.90		
Intervalo	14.87-41.21	14.62-41.21		
Tiempo de evolución (m) Promedio ± DS	35.76±54.34	21.58 ± 20.06	ND	0.122*
Mediana	18	12		
Intervalo	1-288	1-84		
Enfermedades autoinmunes, n (%)	3 (10.3)	5 (11.36)	ND	ND
Alergias y asma, n (%)	5 (17.2)	6 (13.63)	ND	ND
<b>Enfermedades de la infancia</b>				
Varicela, n(%)	22 (75.8)	32 (72.7)	ND	0.925*
Sarampión, n(%)	14 (48.2)	12 (27.2)	ND	0.093*
Rubeola, n(%)	1 (3.4)	3 (6.8)	ND	0.514*
Otras, n(%)	2 (6.8)	7 (15.9)	ND	
<b>Cuestionarios prequirúrgicos</b>				
GERD-HRQL Promedio ± DS	23.59±12.36	23.97±12.66	ND	0.901*
Mediana	20	22		
Intervalo	6.0-47.0	4.0-49.0		
EAT-10 Promedio ± DS	28.4±8.93	28.88±9.88	ND	0.839*
Mediana	30	32.0		
Intervalo	12.0-40.0	4.0-40.0		
ECKARDT Promedio ± DS	8.62±2.55	9.23±3.48	ND	0.440*
Mediana	9	9		
Intervalo	4-13	3-26		

**Cuestionarios 6 meses  
postquirúrgicos**

<b>GERD-HRQL</b>					
Promedio ± DS	4.37±4.94	5.27±9.47	ND	0.640*	
Mediana	3	3			
Intervalo	0.0-18.0	0.0-59.0			
<b>EAT-10</b>					
Promedio ± DS	3.03±4.03	2.25±4.11	ND	0.430*	
Mediana	1	1.0			
Intervalo	0.0-14.0	0.0-22.0			
<b>ECKARDT</b>					
Promedio ± DS	2.17±1.77	1.25±1.23	ND	0.012*	
Mediana	2	1			
Intervalo	0-8	0-4			

**Laboratorios prequirúrgicos**

<b>Hemoglobina (g/dl)</b>						
Promedio ± DS	15.26 ± 1.58	14.51± 1.79	16.4±0.92	0.077*	0.006**	0.001***
Mediana	15.25	14.65	16.3			
Intervalo	10.0-17.8	10.1-18.0	14.0-17.7			
<b>ADE</b>						
Promedio ± DS	13.65±0.75	13.6±0.6	10.36±0.63	0.856*	0.001**	0.001***
Mediana	13.6	13.5	10.3			
Intervalo	12.3-15.3	12.50-17.5	9.42-13.70			
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup> cels/μl);</b>						
Promedio ± DS	6.06 ± 1.58	6.35 ± 1.78	7.13±1.47	0.496*	0.003**	0.20***
Mediana	6.05	6.05	6.91			
Intervalo	2.9-9.4	3.5-10.0	4.65-10.5			
<b>Linfocitos (%)</b>						
Promedio ± DS	31.35 ± 9.47	29.56 ± 9.52	32.82±7.3	0.442*	0.434**	0.057***
Mediana	32.65	29.6	32.46			
Intervalo	11.0-47.0	11.0- 49.0	20.4-51.41			
<b>Monocitos (%)</b>						
Promedio ± DS	7.65 ± 1.55	7.09 ± 1.97	8.0±1.91	0.213*	0.407**	0.024***
Mediana	7.9	6.65	7.87			
Intervalo	4.7-11.7	3.4-13.0	4.85-14.25			
<b>Neutrófilos (%)</b>						
Promedio ± DS	56.51 ± 9.62	60.34 ± 10.8	56.11±8.0	0.135*	0.837**	0.027***
Mediana	56.05	61	56			
Intervalo	41-76.5	30-84.3	38.23-70.5			
<b>Eosinófilos (%)</b>						
Promedio ± DS	2.61 ± 1.39	2.3 ± 2.54	2.16±1.38	0.561*	0.159**	0.712***
Mediana	2.55	1.45	1.87			
Intervalo	0.33-5.7	0.0-14.5	0.19-7.07			
<b>Basófilos (%)</b>						
Promedio ± DS	0.70 ± 0.67	0.69 ± 0.73	0.9±0.29	0.995*	0.051**	0.057***

Mediana	0.6	0.6	0.86			
Intervalo	0.0-3.7	0.1-5	0.19-2.13			
NLR						
Promedio ± DS	2.13±1.18	2.49±1.59	1.85±0.68	0.310*	0.172**	0.008***
Mediana	1.18	2.03	1.72			
Intervalo	0.87-4.94	0.61-7.66	0.74-3.46			
C3 (mg/dl);						
Promedio ± DS	137.92±37.63	132.51±49.97	ND	0.631*		
Mediana	129.5	119.0				
Intervalo	91-266	11-298				
C4(mg/dl);						
Promedio ± DS	30.42 ± 8.47	27.15 ± 11.11	ND	0.195*		
Mediana	29.5	25				
Intervalo	15.0-52.0	11.0-58.0				
PCR (mg/dl);						
Promedio ± DS	0.59 ± 0.94	0.37 ± 0.52	ND	0.221*		
Mediana	0.17	0.18				
Intervalo	0.02-3.46	0.2-2.63				
VSG (mmHg/h);						
Promedio ± DS	8.42 ± 12.01	5.23 ± 5.33	ND	0.321*		
Mediana	3.0	2.0				
Intervalo	0.05-47.0	1.0-20.0				
<b>Anticuerpos antinucleares, n (%)</b>	11 (37.9)	24 (54.54)	ND	0.148*		
<b>Citometría</b>						
CD4+/CD161-/ IL-17+						
Promedio ± DS	7.65±1.72	7.23±2.11	2.02±0.78	0.500*	0.001**	0.001***
Mediana	8.10	7.57	2.2			
Intervalo	4.87-9.93	2.95-11.2	0.41-3.47			
CD4+/CD25-/INF-γ+						
Promedio ± DS	6.61±2.34	6.54±2.89	2.06±0.91	0.929*	0.001**	0.001***
Mediana	7.23	5.48	1.94			
Intervalo	2.44-11	2.99-13.4	0.29-4.65			
CD4+/CD25-/IL-4+						
Promedio ± DS	6.62±2.07	7.21±3.18	2.06±0.92	0.513*	0.001**	0.001***
Mediana	6.32	6.7	2.02			
Intervalo	2.81-10.2	2.9-17.1	0.23-3.93			
CD4+/CD25hi/Foxp3+						
Promedio ± DS	9.46±2.07	8.74±2.78	6.33±2.16	0.376*	0.001**	0.001***
Mediana	9.05	9.0	6.69			
Intervalo	6.6-13.5	1.36-15.6	1.34-9.20			

## Inmunohistoquímica

CD4+/IL-17+				
Promedio ± DS	12.05±3.41	7.75±1.55	ND	0.001*
Mediana	12	7.75		
Intervalo	9-19.5	5.4-10.5		
CD4+/INF-γ+				
Promedio ± DS	11.83±4.85	4.9±1.76	ND	0.001*
Mediana	13	4.75		
Intervalo	6.5-16	2.5-10		
CD4+/IL-4+				
Promedio ± DS	5.0±2.0	3.82±1.20	ND	0.137*
Mediana	5	4		
Intervalo	4-6	2-6.5		
CD25+/Foxp3+				
Promedio ± DS	3.91±3.03	6.86±1.73	ND	0.001*
Mediana	2.37	7		
Intervalo	0.25-9	4-9.5		

NA: no aplica; ND; No determinado.

\* Tipo I vs. Tipo II

\*\* Tipo I vs. Sanos

\*\*\* Tipo II vs. Sanos

Se observan correlaciones significativas entre algunos hallazgos de laboratorio como niveles de HB y ADE al comparar con controles sanos.

Se observaron diferencias significativas en los hallazgos de citometría al comparar ambos tipos de acalasia con individuos sanos.

Los hallazgos muestran diversos grados de fibrosis, infiltración de células inflamatorias e hipertrofia y atrofia muscular entre los pacientes con acalasia, no se encontraron diferencias significativas entre estos hallazgos de los dos tipos de acalasia evaluados, pero si al compararlos contra los controles sanos, siendo mayor el infiltrado inflamatorio, la atrofia de músculo liso y el grado de fibrosis. (Tabla 5).

**Tabla 5.** Datos de hallazgos histopatológicos

	<b>Tipo I (n=29)</b>	<b>Tipo II (n=43)</b>	<b>Sanos (n=47)</b>	<b>P</b>		
Grado de fibrosis intersticial				0.367*	0.001**	0.001***
Leve, n (%)	5 (17.24)	5 (11.62)	45 (95.74)			
Moderada, n (%)	17 (58.62)	24 (55.81)	2 (4.25)			
Severa, n(%)	7 (24.14)	14 (32.55)	0			
<b>Músculo liso</b>						
Atrofia de músculo liso				0.973*	0.001**	0.001***
Ausente, n (%)	19 (65.52)	28 (65.12)	45 (95.74)			
Presente, n (%)	10 (34.48)	15 (34.88)	2 (4.26)			
Hipertrofia de músculo liso				0.357*	0.001**	0.001***
Ausente, n (%)	14 (48.28)	16 (37.21)	47 (100)			
Presente, n (%)	15 (51.72)	27 (62.79)	0 (0)			
Calcificaciones de músculo liso				NA		
Ausente, n (%)	29 (100)	43 (100)	47 (100)			
Presente, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
<b>Infiltrado inflamatorio en células musculares</b>						
Infiltrado linfocitario				0.603*	0.001**	0.001***
Ausente, n (%)	15 (51.72)	18 (41.86)	45 (95.74)			
Celular, n (%)	12 (41.38)	22 (51.16)	2 (4.26)			
Pericelular, n (%)	1 (3.45)	2 (4.65)	0 (0)			
Peri y endo celular, n (%)	1 (3.45)	1 (2.33)	0 (0)			
Células plasmáticas				NA		
Ausente, n (%)	29 (100)	43 (100)	47 (100)			
Celular, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Pericelular, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Eosinófilos				0.722*	0.070**	0.033***
Ausente, n (%)	27 (93.10)	39 (90.70)	47 (100)			
Celular, n (%)	2 (6.90)	4 (9.30)	0 (0)			
Pericelular, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Eosinófilos, grado de infiltración				0.379*	0.070**	0.119***
Leve, n (%)	27 (93.10)	39 (90.70)	47 (100)			
Moderado, n (%)	2 (6.90)	2 (4.65)	0 (0)			
Severo, n (%)	0 (0)	2 (32)	0 (0)			
Neutrófilos				NA		
Ausente, n (%)	29 (100)	43 (100)	47 (100)			
Celular, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Pericelular, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Neutrófilos, grado de infiltración				NA		
Leve, n (%)	29 (100)	43 (100)	47 (100)			
Moderado, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Severo, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			

Mastocitos				0.850*	0.192**	0.124***
Ausente, n (%)	27 (93.10)	39 (90.70)	46 (97.87)			
Celular, n (%)	0 (0)	1 (2.12)	0 (0)			
Pericelular, n (%)	1 (3.45)	3 (6.98)	1 (1.12)			
Peri y endocelular, n (%)	1 (3.45)	1 (2.12)	0 (0)			

NA: no aplica; ND; No determinado.

\* Tipo I vs. Tipo II

\*\* Tipo I vs. Sanos

\*\*\* Tipo II vs. Sanos

Se realizó un análisis comparativo de las características histopatológicas encontradas en las biopsias de tejido de los pacientes, las cuales se resumen en la tabla 3.

Se encontraron diferencias significativas en los puntajes posquirúrgicos de EAT-10 y ECKARDT, siendo menores en aquellos con más de 24 meses de evolución.

En cuanto a los cambios histopatológicos en base al tiempo de evolución, hubo diferencia significativa para la presencia de mayor hipertrofia muscular en músculo liso a mayor tiempo de evolución. (Tabla 6)

**Tabla 6.** Comparativa de hallazgos clínicos e histopatológicos en base a tiempo de evolución de síntomas.

	≤ 24 meses (n=46)	> 24 meses (n=26)	p
<b>Demográficos</b>			
Edad (años), Promedio ± SD	46.85±15.29	43.08±14.73	0.308
Mediana	47.5	40.0	
Intervalo	21.0-77.0	22.0-74.0	
Sexo, Mujer/Hombre	25 / 21	15 / 11	
<b>Cuestionarios prequirúrgicos</b>			
GERD-HRQL Promedio ± DS	23.39±12.64	24.66±12.32	0.688
Mediana	20	23	
Intervalo	4.0-49.0	6.0-45.0	
EAT-10 Promedio ± DS	28.69±9.26	28.70±10.03	0.966
Mediana	30.5	33.0	
Intervalo	4.0-40.0	4.0-40.0	
ECKARDT Promedio ± DS	8.74±2.29	9.50±4.37	0.342
Mediana	9	9	
Intervalo	3-13	4-26	
<b>Cuestionarios 6 meses postquirúrgicos</b>			
GERD-HRQL Promedio ± DS	4.52±5.09	5.62±11.46	0.578
Mediana	3	2	
Intervalo	0.0-25.0	0.0-59.0	
EAT-10 Promedio ± DS	3.39±4.74	1.12±1.82	0.005
Mediana	1	0	
Intervalo	0.0-22.0	0.0-7.0	
ECKARDT Promedio ± DS	2.00±1.64	0.96±1.03	0.002
Mediana	2	1	
Intervalo	0-8	0-4	
<b>Hallazgos histopatológicos</b>			
Grado de fibrosis intersticial			0.140
Leve, n (%)	6 (13.04)	4 (15.38)	
Moderada, n (%)	26 (56.52)	15 (57.69)	
Severa, n(%)	14 (13.44)	7 (26.93)	

### Músculo liso

Atrofia de músculo liso			0.251
Ausente, n (%)	31 (67.39)	16 (61.54)	
Presente, n (%)	15 (32.61)	10 (38.46)	
Hipertrofia de músculo liso			0.007
Ausente, n (%)	19 (41.30)	11 (42.31)	
Presente, n (%)	27 (58.40)	15 (57.69)	
Calcificaciones de músculo liso			
Ausente, n (%)	46 (100)	26 (100)	
Presente, n (%)	0 (0)	0 (0)	
<b>Infiltrado inflamatorio en células musculares</b>			
Infiltrado linfocitario			0.195
Ausente, n (%)	17 (36.95)	16 (61.54)	
Celular, n (%)	25 (54.35)	9 (34.61)	
Pericelular, n (%)	2 (4.35)	1 (3.85)	
Peri y endo celular, n (%)	2 (4.35)	0 ( )	
Células plasmáticas			
Ausente, n (%)	46 (100)	26 (100)	
Celular, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Pericelular, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Eosinófilos			0.882
Ausente, n (%)	42 (91.30)	24 (92.30)	
Celular, n (%)	4 (8.70)	2 (7.70)	
Pericelular, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Eosinófilos, grado de infiltración			0.466
Leve, n (%)	42 (91.30)	24 (92.30)	
Moderado, n (%)	4 (8.70)	1 (3.85)	
Severo, n (%)	0 (0)	1 (3.85)	
Neutrófilos			
Ausente, n (%)	46 (100)	26 (100)	
Celular, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Pericelular, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Neutrófilos, grado de infiltración			
Leve, n (%)	46 (100)	26 (100)	
Moderado, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Severo, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Mastocitos			0.438
Ausente, n (%)	43 (93.48)	23 (88.45)	
Celular, n (%)	2 (4.35)	2 (7.70)	
Pericelular, n (%)	1 (2.17)	0 (0)	
Peri y endocelular, n (%)	0 (0)	1 (3.85)	

## Discusión

El estudio actual ofrece una perspectiva única en la comprensión de la acalasia, un trastorno esofágico complejo y todavía no completamente comprendido. A través del análisis de variables demográficas, clínicas, histopatológicas y de laboratorio, hemos intentado ofrecer un panorama más detallado de la enfermedad.

La acalasia, tradicionalmente, ha sido identificada como una enfermedad que se presenta predominantemente en la mediana edad, nuestros hallazgos apoyan este hallazgo, como lo han descrito otros investigadores. (2) (3)

En relación con los síntomas y su gravedad, nuestra investigación concuerda con la observación de que una duración más prolongada de los síntomas suele correlacionarse con una mayor severidad de estos, de manera observacional, esto concuerda en nuestra población, pero no se alcanzó una diferencia para un punto de corte de 24 meses de evolución de síntomas.

Los hallazgos de este proyecto evidencian la naturaleza compleja de este trastorno de la motilidad esofágica. Los resultados presentan una imagen completa de los factores potenciales que influyen en el desarrollo y la progresión de la acalasia, lo que aporta información valiosa al cuerpo de conocimiento existente en el campo.

Los resultados indicaron diversos grados de cambios histopatológicos, infiltración de células inflamatorias e hipertrofia o atrofia del músculo liso entre los pacientes con acalasia y los controles sanos, así como en el infiltrado inflamatorio, lo que subraya la base inflamatoria de esta entidad. (15)

Además, los resultados del estudio demostraron diferencias en la sintomatología entre los subtipos de acalasia de forma posquirúrgica. Los pacientes con acalasia tipo II presentaron una aparente mejor respuesta al tratamiento quirúrgico en comparación con aquellos con acalasia tipo I. No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de cuestionarios clínicos (EAT-10, GERD-HRQL, ECKARDT) antes del procedimiento quirúrgico entre los grupos. Utilizando como base de escala de gravedad de síntomas la puntuación de ECKARDT, se observó un mayor puntaje promedio en los pacientes con acalasia tipo II, pero sin alcanzar significancia estadística; sin embargo, si hubo una

diferencia significativa entre los resultados del puntaje del ECKARDT al comparar los resultados posquirúrgicos entre acalasia tipo I y tipo II, sugiriendo una mejor respuesta al tratamiento quirúrgico de la acalasia tipo II, lo cual concuerda con los hallazgos de otros estudios. (31) Este hallazgo podría respaldar el concepto de distintas presentaciones de la enfermedad y factores etiológicos para cada subtipo.

Se observaron diferencias significativas en los hallazgos de citometría al comparar ambos tipos de acalasia con individuos sanos, lo que sugiere procesos autoinmunes subyacentes y los posibles desencadenantes ambientales como factores que contribuyen al desarrollo de la acalasia. Del mismo modo, una proporción de nuestros pacientes se encontró con diagnóstico de alguna otra enfermedades autoinmunitarias, reforzando una base posible base inmunológica como etiología probable para la acalasia. (26)

Esta tesis tiene algunas limitaciones. El tamaño de la muestra fue limitado, lo que puede afectar la generalización de los resultados. Además, como estudio retrospectivo, se basa en registros médicos existentes y puede estar sujeto a datos faltantes y posibles sesgos. La investigación futura con cohortes más grandes y diversas, y un diseño prospectivo, puede abordar estas limitaciones y validar aún más los hallazgos.

En conclusión, esta tesis aporta información valiosa sobre la etiología de la acalasia, cerrando la brecha entre las características histopatológicas, los hallazgos de laboratorio y la sintomatología clínica. Las correlaciones y asociaciones identificadas en este estudio enfatizan la importancia de un enfoque multidimensional para comprender los complejos mecanismos subyacentes a la acalasia. La integración de datos clínicos, histopatológicos y de laboratorio mejora nuestra comprensión de este desafiante trastorno de la motilidad esofágica y abre vías para la atención personalizada del paciente y nuevas estrategias terapéuticas.

## Conclusiones

La acalasia es un trastorno complejo con una etiología multifactorial. Implica anomalías tanto estructurales como funcionales en el esófago, incluida la degeneración neuronal, procesos autoinmunes, predisposición genética y posibles desencadenantes ambientales. Comprender la interacción entre estos factores y las características histopatológicas y los hallazgos de laboratorio asociados con la acalasia proporcionará información valiosa sobre los mecanismos subyacentes y puede contribuir al desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas específicas.

Esta tesis proporcionado información valiosa sobre la etiología de la acalasia a través de un análisis integrado de características histopatológicas, hallazgos de laboratorio y datos clínicos sobre los síntomas de los pacientes. La investigación de estos rubros ha mejorado nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a este trastorno de la motilidad esofágica.

Los niveles elevados de marcadores inmunológicos en la sangre de los pacientes con acalasia indican una respuesta inflamatoria, probablemente involucrada en el daño tisular y la remodelación del esófago.

La variabilidad observada en las características histopatológicas, la infiltración de células inflamatorias y la hipertrofia o atrofia del músculo liso en los pacientes con acalasia subraya la naturaleza inflamatoria de la enfermedad.

En general, la información presentada, que integra los procesos autoinmunes, la base inflamatoria de la enfermedad, sus hallazgos histológicos y diferencias en estudios de laboratorio, proporciona una base integral para comprender la naturaleza multifactorial del desarrollo y la progresión de la acalasia.

La incorporación de datos clínicos sobre los síntomas de los pacientes, proporcionan valiosas correlaciones entre la sintomatología clínica, las características histopatológicas y los hallazgos de laboratorio. Los resultados enfatizan la importancia de un enfoque multidimensional para comprender la etiología de la acalasia y sus implicaciones clínicas. La identificación de factores predictivos potenciales para los resultados del tratamiento, sustentan la necesidad de la atención personalizada del paciente.

## Recomendaciones

La realización de estudios prospectivos con cohortes más grandes de pacientes con acalasia recién diagnosticados proporcionaría datos longitudinales valiosos sobre la progresión de la enfermedad y los posibles factores de riesgo. El seguimiento a largo plazo de los pacientes podría ayudar a identificar los factores predictivos de los resultados de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Para comprender mejor el componente autoinmune de la acalasia, la investigación futura podría centrarse en caracterizar los autoanticuerpos específicos involucrados y sus antígenos objetivo. El estudio de los efectos fisiopatológicos de estos autoanticuerpos sobre el sistema nervioso entérico puede ofrecer posibles dianas terapéuticas.

La investigación de la base genética de la o análisis genéticos específicos podría identificar variantes genéticas asociadas con la susceptibilidad a la enfermedad. Comprender la predisposición genética a la acalasia puede conducir a una mejor evaluación del riesgo y una gestión personalizada.

La exploración de una gama más amplia de biomarcadores potenciales en la sangre y los tejidos esofágicos podría ofrecer información adicional sobre la actividad y la progresión de la enfermedad. La identificación de biomarcadores específicos que se correlacionen con la sintomatología clínica y la respuesta al tratamiento puede ayudar a monitorear el estado de la enfermedad y orientar las decisiones terapéuticas.

Es de interés realizar más investigaciones sobre las distintas presentaciones clínicas y los factores etiológicos asociados con cada subtipo de acalasia (tipo I, tipo II, tipo III). Comprender las características únicas de cada subtipo podría informar enfoques de tratamiento personalizados.

La realización de ensayos controlados aleatorios para evaluar la efectividad de tratamientos específicos para la acalasia, considerando subgrupos de pacientes según los perfiles clínicos, histopatológicos y de laboratorio, proporcionaría pautas basadas en evidencia para el manejo clínico.

Investigar el impacto de la acalasia en la calidad de vida de los pacientes utilizando herramientas de evaluación estandarizadas podría ayudar a comprender mejor la carga de

la enfermedad y evaluar la efectividad de diferentes tratamientos.

Los esfuerzos de investigación futuros pueden avanzar en el campo de la etiología de la acalasia y conducir potencialmente a mejores estrategias de diagnóstico, manejo y tratamiento para pacientes con este desafiante trastorno esofágico.

## **Glosario de siglas y abreviaturas**

- DE: Desviación estándar.
- EEI: Esfínter esofágico inferior.
- ANNA: anticuerpos antinucleares neuronales.
- ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Foxp3: Forkhead box P3
- IC: Intervalo de confianza.
- ICC: Células Intersticiales de Cajal.
- IFN- $\gamma$ : Interferón-gamma.
- IL: interleucina.
- nNOS: Óxido nítrico sintasa neuronal.
- PCR: Proteína C reactiva.
- POEM: Miotomía Endoscópica Peroral.
- TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa.
- VIP: Péptido intestinal vasoactivo.
- HHV-6: Virus del herpes humano 6.
- HSV-1: virus del herpes simple tipo 1.

## Referencias bibliográficas

1. Patel DA, Lappas BM, Vaezi MF. An Overview of Achalasia and Its Subtypes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 Jul;13(7):411-421.
2. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):83-93.
3. Zhang B, Wang Y, Liao Y, Zhang J, Wu Y, Xiao T, Zhang Y, Bao Y, Qiu H, Sun S, Guo J. Advances in The Diagnosis and Treatment of Achalasia of The Cardia: a Review. *J Transl Int Med*. 2021 Mar 31;9(1):24-31.
4. Samo S, Carlson DA, Gregory DL, Gawel SH, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Incidence and Prevalence of Achalasia in Central Chicago, 2004-2014, Since the Widespread Use of High-Resolution Manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:366–373.
5. Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia: a systematic review. *JAMA*. 2015 May 12;313(18):1841-52.
6. Vaezi MF., Pandolfino JE., Yadlapati RH., et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2020 Sep;115(9):1393-1411.
7. Francis DL, Katzka DA. Achalasia: update on the disease and its treatment. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):369-74.
8. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1526-33.
9. Andolfi C, Fisichella PM. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br J Surg*. 2019 Mar;106(4):332-341.
10. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, Babaei A, Mittal RK, Rommel N, Savarino E, Sifrim D, Smout A, Vaezi MF, Zerbib F, Akiyama J, Bhatia S, Bor S, Carlson DA, Chen JW, Cisternas D, Cock C, Coss-Adame E, de Bortoli N., Defilippi C, Fass R, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Hani A, Hebbard GS, Wook Jung K, Katz P, Katzka DA, Khan A, Kohn GP, Lazarescu A, Lenglinger J, Mittal SK, Omari T, Park MI, Penagini R, Pohl D, Richter JE, Serra J, Sweis R, Tack J, Tatum RP, Tutuian R., Vela MF, Wong RK, Wu JC, Xiao Y, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jan;33(1):e14058.
11. Pratap N, Kalapala R, Darisetty S, Joshi N, Ramchandani M, Banerjee R, Lakhtakia S, Gupta R, Tandan M, Rao GV, Reddy DN. Achalasia cardia subtyping by high-resolution

- manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011 Jan;17(1):48-53.
12. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, Elizalde JI, Gaudric M, Smout AJ, Tack J, Busch OR, Zaninotto G, Boeckxstaens GE. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology.* 2013 Apr;144(4):718-25; quiz e13-4.
  13. Taketomi T, Yoshiga D, Taniguchi K, et al. Loss of mammalian Sprouty2 leads to enteric neuronal hyperplasia and esophageal achalasia. *Nat Neurosci.* 2005 Jul;8(7):855-7.
  14. Li MY., Wang QH., Chen RP., et al. Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment progress of achalasia of cardia. *World J Clin Cases.* 2023 Mar 16;11(8):1741-1752.
  15. Wu XY., Liu ZQ., Wang Y., et al. The etiology of achalasia: An immune-dominant disease. *J Dig Dis.* 2021 Mar;22(3):126-135.
  16. Rogers, AB., Rogers, BD., & Gyawali, CP. Pathophysiology of achalasia. *Annals Of Esophagus.* 2020;3:27.
  17. Gockel I, Bohl JR, Eckardt VF, Junginger T. Reduction of interstitial cells of Cajal (ICC) associated with neuronal nitric oxide synthase (n-NOS) in patients with achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2008 Apr;103(4):856-64.
  18. Ma LY., Liu ZQ., Chen WF., et al. A cross-sectional study reveals a chronic low-grade inflammation in achalasia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023 Apr;38(4):598-608.
  19. Kraichely RE., Farrugia G., Pittcock SJ., et al. Neural autoantibody profile of primary achalasia. *Dig Dis Sci.* 2010 Feb;55(2):307-11.
  20. Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;8(6):311-9.
  21. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy.* 2010 Apr;42(4):265-71.
  22. Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology.* 1996 Sep;111(3):648-54.
  23. Facco M, Brun P, Baesso I, Costantini M, Rizzetto C, Berto A, Baldan N, Palù G, Semenzato G, Castagliuolo I, Zaninotto G. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show

- a skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jul;103(7):1598-609.
24. Chen S, Zhang M, Liang M, Tan N, Cui Y, Wang J, Xin X, Ye Z, Zhuang Q, Xiao Y. The Number of Interstitial Cells of Cajal Differs Among Different Subtypes of Achalasia and is Related to Patients' Prognosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021 Aug 24;12(8):e00388.
  25. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Presentation, diagnosis, and management of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug;11(8):887-97.
  26. Furuzawa-Carballeda J, Aguilar-León D, Gamboa-Domínguez A, Valdovinos MA, Nuñez-Álvarez C, Martín-del-Campo LA, Enríquez AB, Coss-Adame E, Svarch AE, Flores-Nájera A, Villa-Baños A, Ceballos JC, Torres-Villalobos G. Achalasia--An Autoimmune Inflammatory Disease: A Cross-Sectional Study. *J Immunol Res.* 2015;2015:729217.
  27. Ghoshal UC, Daschakraborty SB, Singh R. Pathogenesis of achalasia cardia. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 28;18(24):3050-7.
  28. López-Verdugo F., Furuzawa-Carballeda J., Romero-Hernández F., et al. Hematological indices as indicators of silent inflammation in achalasia patients: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb;99(9):e19326.
  29. Felix VN., Murayama KM., Bonavina L., et al. Achalasia: what to do in the face of failures of Heller myotomy. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 Dec;1481(1):236-246.
  30. Mokart D., Merlin M., Sannini A., et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005 Jun; 94(6):767-73.
  31. Ou YH, Nie XM, Li LF, Wei ZJ, Jiang B. High-resolution manometric subtypes as a predictive factor for the treatment of achalasia: A meta-analysis and systematic review. *J Dig Dis.* 2016 Apr;17(4):222-35. doi: 10.1111/1751-2980.12327.
  32. Patel DA, Lappas BM, Vaezi MF. An Overview of Achalasia and Its Subtypes. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017 Jul;13(7):411-421.

## Anexos

### ***Puntuación de ECKARDT***

La puntuación de ECKARDT es un sistema de puntuación bien establecido que se utiliza para evaluar la gravedad de los síntomas en pacientes con acalasia. Evalúa el impacto de la acalasia en la calidad de vida de los pacientes.

Para su cálculo, se evalúan cuatro síntomas clínicos primarios asociados con la acalasia (disfagia, dolor torácico retroesternal, regurgitación y pérdida de peso)

A cada síntoma se le asigna una puntuación de 0 a 3, con la siguiente escala:

- 0: Ninguno
- 1: leve
- 2: moderado
- 3: severo

Al calcular, se suman las puntuaciones individuales de estos cuatro síntomas, lo que da como resultado una puntuación total que oscila entre 0 y 12. Las puntuaciones más altas indican síntomas más graves y una enfermedad potencialmente más avanzada.

La puntuación de ECKARDT se utiliza ampliamente en la práctica clínica para monitorear la respuesta al tratamiento y rastrear la progresión o mejora de los síntomas de acalasia en los pacientes. Es de utilidad en la evaluación de la eficacia de las intervenciones terapéuticas y en el requerimiento de nuevas intervenciones.

Puntos	Síntomas			
	Pérdida de peso (kg)	Disfagia	Dolor retroesternal	Regurgitación
0	Ninguna	Nunca	Nunca	Nunca
1	<5	Ocasional	Ocasional	Ocasional
2	5-10	Diario	Diario	Diario
3	>10	Con cada comida	Con cada comida	Con cada comida

Estadio clínico de acalasia		
Estadio	Puntuación de Eckardt	Implicación clínica
0	0-1	Remisión
I	2-3	Remisión
II	4-6	Falla al tratamiento
III	>6	Falla al tratamiento

## **GERD-HRQL**

Cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (Gastroesophageal Reflux Disease Health-Related Quality of Life questionnaire). Es un cuestionario específico que se utiliza para evaluar el impacto de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en la calidad de vida.

Consta de varias preguntas relacionadas con la frecuencia y la gravedad de los síntomas de ERGE durante un período definido (generalmente la última semana).

Permite comprender mejor la experiencia del paciente con ERGE y adaptar los planes de tratamiento. Ha sido validado y ha demostrado ser una herramienta fiable para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con ERGE.

### **Escala de respuestas:**

- 0: No hay síntomas.
- 1: Identifica síntomas, pero no le molestan.
- 2: Los síntomas le molestan, pero no a diario.
- 3: Los síntomas le molestan a diario.
- 4: Los síntomas afectan sus actividades diarias.
- 5: Los síntomas lo incapacitan y no puede realizar sus actividades.

**Instrucciones: Rellena el número correspondiente de acuerdo con la gravedad de sus síntomas.**

<b>Pregunta</b>						
¿Qué tan mala es la acidez?	0	1	2	3	4	5
¿Tiene acidez al estar recostado?	0	1	2	3	4	5
¿Tiene acidez cuando está de pie?	0	1	2	3	4	5
¿Tiene acidez después de las comidas?	0	1	2	3	4	5
¿La acidez le ha hecho cambiar su dieta?	0	1	2	3	4	5
¿La acidez lo ha hecho despertar de su sueño?	0	1	2	3	4	5
¿Tiene dificultad para par alimentos o líquidos?	0	1	2	3	4	5
¿Tiene gases o distensión abdominal?	0	1	2	3	4	5
¿Tiene dolor al pasar alimentos o líquidos?	0	1	2	3	4	5
Si toma medicamentos, ¿el tomarlos afecta su vida diaria?	0	1	2	3	4	5
¿Se encuentra satisfecho con su condición actual?	Satisfecho		Insatisfecho			

TOTAL:	
--------	--

## Eating Assessment Tool (EAT-10)

La herramienta de evaluación de la alimentación (EAT-10) es un cuestionario autoadministrado que se utiliza para evaluar las dificultades para tragar y los síntomas relacionados con la disfagia en los pacientes. Está diseñado para evaluar el impacto de la disfagia en la capacidad de una persona para comer y beber y cómo afecta su calidad de vida.

En otros estudios previos realizados en el INCMNSZ, se ha utilizado esta escala para valorar la respuesta al tratamiento quirúrgico en pacientes con acalasia.

### A. INSTRUCCIONES

Responda cada pregunta escribiendo en el recuadro el número de puntos.  
¿Hasta que punto usted percibe los siguientes problemas?

**1 Mi problema para tragar me ha llevado a perder peso**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**6 Tragar es doloroso**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**2 Mi problema para tragar interfiere con mi capacidad para comer fuera de casa**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**7 El placer de comer se ve afectado por mi problema para tragar**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**3 Tragar líquidos me supone un esfuerzo extra**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**8 Cuando trago, la comida se pega en mi garganta**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**4 Tragar sólidos me supone un esfuerzo extra**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**9 Toso cuando como**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**5 Tragar pastillas me supone un esfuerzo extra**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**10 Tragar es estresante**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

### A. PUNTUACIÓN

Sume el número de puntos y escriba la puntuación total en los recuadros.

**Puntuación total** (máximo 40 puntos)