

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acalasia, una visión actual

Robin Germán Prieto¹, Jhon Edison Prieto², Fernando Casas³, Hernán Ballén⁴

¹ Médico, especialista en Cirugía General, subespecialista en Gastroenterología, Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CEHYD SAS, Bogotá, D.C., Colombia

² Médico, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Gastroenterología, Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CEHYD SAS, Bogotá, D.C., Colombia

³ Médico, especialista en Cirugía General, subespecialista en Gastroenterología, Hospital Central de la Policía, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Médico, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Gastroenterología, Hospital Central de la Policía, Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

La palabra 'acalasia' es un neologismo de origen griego, acuñado por el médico inglés Sir Edwin Cooper en 1913, y significa: sin calidad de relajación.

La acalasia es una enfermedad que se manifiesta clínicamente por disfagia para sólidos y para líquidos, regurgitación esofágica, dolor retroesternal, tos, broncoaspiración, neumonía, acidez estomacal y pérdida de peso. Su fisiopatología corresponde a la ausencia de peristalsis esofágica e insuficiente relajación del esfínter esofágico inferior. Estas anormalidades motoras se deben a la pérdida de las neuronas mientéricas que coordinan la peristalsis esofágica y la relajación del esfínter esofágico inferior.

Fue descrita por primera vez por Sir Thomas Willis en 1674. Aunque actualmente se considera idiopática, se han comenzado a considerar como posibles causas las alteraciones autoinmunitarias y la predisposición genética; además, las infecciones por virus herpes y por virus herpes zóster se han implicado como causas probables.

Su incidencia anual oscila entre 0,3 y 1,63 por 100.000 personas en adultos, con una prevalencia anual de 10 en 100.000 habitantes. Afecta por igual a los dos sexos, y el grupo etario más afectado es el de 30 a 60 años.

El diagnóstico se sospecha por los síntomas que presenta el paciente, de los cuales la disfagia es el más importante. Se confirma por medio de la endoscopia de las vías digestivas altas, el esofagograma y la manometría de alta resolución.

El tratamiento sigue siendo paliativo y se puede orientado por el subtipo de acalasia, según la clasificación de Chicago. Los mejores resultados se obtienen mediante las técnicas de dilatación neumática, miotomía laparoscópica de Heller y, más recientemente, mediante la miotomía endoscópica peroral (*Per-Oral Endoscopic Myotomy*, POEM), descrita por Haruhiro Inoue en Japón en el año 2008. Aún faltan estudios prospectivos aleatorizados con seguimiento a largo plazo para determinar cuál es la mejor técnica.

Se presenta una revisión actualizada del tema.

Palabras clave: acalasia del esófago; trastornos de la motilidad esofágica; diagnóstico por imagen; manometría; cirugía endoscópica por orificios naturales; miotomía.

Fecha de recibido: 12/09/2018 – Fecha aceptación: 16/11/2018

Correspondencia: Robin German Prieto, MD, Edificio Acomédica I, Calle 127 N° 19A-28, Consultorio 412, Teléfono: (317) 367-3337, Bogotá, D.C., Colombia

Correo electrónico: rgprietoo@hotmail.com

Citar como: Prieto RG, Prieto JE, Casas F, Ballén Hernán. Acalasia, una visión actual. Rev Colomb Cir. 2019;34:171-8. <https://doi.org/>

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Abstract

The word achalasia is a neologism of Greek origin, coined by the English physician Sir Edwin Cooper in 1913, and means no quality of relaxation. Achalasia is a disease clinically manifested by dysphagia with both solids and liquids, esophageal regurgitation, retrosternal pain, cough, bronchial aspiration, pneumonia, heartburn and weight loss. Physiopathologically it corresponds to the loss of esophageal peristalsis and to an insufficient relaxation of the lower esophageal sphincter (LES). These motor abnormalities are due to the loss of myenteric neurons that coordinate esophageal peristalsis and relaxation of the LES.

First described by Sir Thomas Willis in 1674, and although it is currently considered idiopathic, it has begun to be considered as possible causes autoimmune components and genetic predisposition; viral infections by herpes and chickenpox zoster have also been implicated as probable causes.

Its incidence ranges from 0.3 to 1.63 per 100,000 adults, with a prevalence of 10 in 100,000 inhabitants per year. It affects equally any gender, and the age group between 30 and 60 years is the most affected.

The diagnosis is suspected based on the symptomatology, with dysphagia being the most important symptom. It is confirmed with the performance of endoscopy of the upper digestive tract, esophagogram and high resolution manometry. The treatment remains palliative, and may be guided by the subtype of achalasia, according to the Chicago classification. The best results are obtained by the techniques of pneumatic dilation, Heller's laparoscopic myotomy, and more recently by the POEM technique (per oral endoscopic myotomy), described in 2008 in Japan by Haruhiro Inoue. There is still a lack of prospective randomized studies with long-term follow-up that determine which is the best technique. An updated review of the subject is presented.

Key words: esophageal achalasia; esophageal motility disorders; diagnostic imaging; manometry; natural orifice endoscopic surgery; myotomy.

Introducción

La palabra *acalasia* es un neologismo de origen griego, acuñado por el médico inglés Sir Edwin Cooper en 1913, y significa: sin calidad de relajación. La acalasia es una enfermedad que se manifiesta clínicamente por disfagia para sólidos y para líquidos, regurgitación esofágica, dolor retroesternal, tos, broncoaspiración, neumonía, acidez estomacal y pérdida de peso. Su fisiopatología corresponde a la ausencia de peristalsis esofágica e insuficiente relajación del esfínter esofágico inferior^{1,2}. Estas anomalías motoras se deben a la pérdida de las neuronas mientéricas, que coordinan la peristalsis esofágica y la relajación del esfínter esofágico inferior³.

Fue descrita por primera vez por Sir Thomas Willis⁴ en 1674 y, aunque actualmente se considera idiopática, se han comenzado a considerar posibles causas autoinmunitarias, debido al hallazgo de anticuerpos circulantes contra el plexo mientérico. En otros estudios se menciona una posible predisposición genética, por su

correlación con enfermedades como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (*Multiple Endocrine Neoplasia type 2*, MEN2) y el síndrome de Allgrove; también, se han implicado como probables causas las infecciones por virus herpes y por herpes zóster².

Su incidencia anual oscila entre 0,3 y 1,63 por 100.000 personas en adultos^{5,6}, con una prevalencia de 10 en 100.000 habitantes al año. Afecta por igual a cualquier sexo, y el grupo etario de 30 a 60 años es el más afectado^{7,8}.

Diagnóstico

En cualquier paciente que consulte por disfagia, se debe descartar inicialmente reflujo gastroesofágico, obstrucción mecánica y procesos inflamatorios o neoplásicos. Posteriormente, se debe estudiar la motilidad esofágica por la posibilidad de acalasia⁹.

La endoscopia de vías digestivas altas permite descartar enfermedad erosiva por reflujo gastroesofágico, anomalías estructurales y cáncer

de esófago. No obstante, un resultado normal no descarta la existencia de acalasia, ya que la endoscopia de vías digestivas altas puede ser normal hasta en el 40 % de los pacientes con acalasia ^{10,11}.

El esofagograma puede mostrar el clásico aspecto de 'pico de pájaro', dilatación esofágica y ausencia de peristalsis ¹² (figura 1).

La manometría esofágica de alta resolución es un estudio que se basa en el análisis de la presión integrada de relajación (*Integrated Relaxation Pressure*, IRP), la presión integral contráctil distal (*Distal Contractile Integral Pressure*, DCI) y la latencia distal. Mediante procesos algorítmicos, estas mediciones permiten determinar alteraciones de la motilidad esofágica ¹³. Actualmente, se considera la prueba estándar para establecer el diagnóstico de acalasia ⁸.

Según la clasificación de Chicago, versión 3.0, se describen cuatro grandes grupos de anomalías motoras esofágicas: acalasia, mejor obstrucción de la salida en la unión esófago-gástrica, alteraciones mayores, y alteraciones menores ¹⁴.

Con la introducción de la manometría de alta resolución en la década de 1990, el diagnóstico de acalasia se ha subdividido en tres subtipos, que se caracterizan por falla de la relajación del esfínter esofágico inferior, pero poseen diferentes patrones de contracción esofágica. La acalasia de tipo I –anteriormente, clásica– presenta 100 % de degluciones fallidas. La acalasia de tipo II, o acalasia con compresión esofágica, presenta presurización panesofágica, al menos, en el 30 % de las degluciones. La acalasia de tipo III, o espástica, presenta contracciones prematuras –o espásticas– en el esófago distal, al menos, en el 30 % de las degluciones ^{15,16}.

Tratamiento

Con base en la clasificación de Chicago, algunos autores han sugerido que la acalasia de tipo I reacciona mejor al tratamiento con la miotomía de Heller, con tasas de mejoría del 56 al 85 %; la de tipo II, que es la más común, presenta las tasas de mejoría más altas (85 a 95 %) con cualquier tratamiento, y la de tipo III, que es la menos fre-

cuenta, presenta las tasas de mejoría más bajas (29 a 69 %) ¹⁷⁻¹⁹. El tratamiento de la acalasia se enfoca en lograr la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior, mediante tratamientos farmacológicos, endoscópicos o quirúrgicos ^{20,21}.

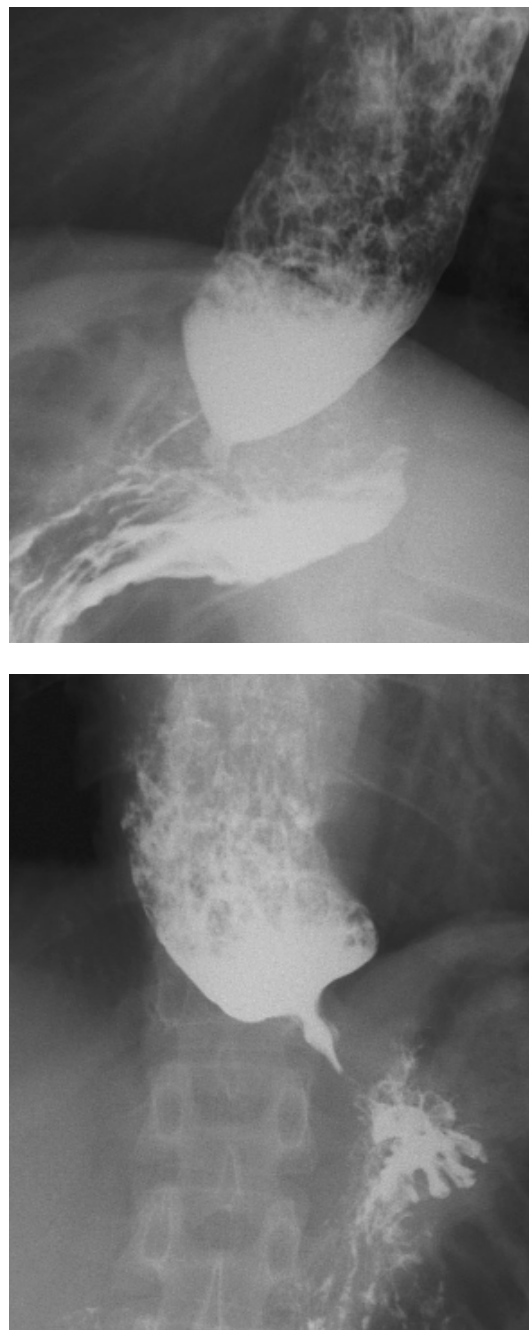


Figura 1. Esofagograma: aspecto típico de 'pico de pájaro'

Tratamientos farmacológicos

Se han empleado medicamentos, como los nitratos, los bloqueadores de canales de calcio y, más recientemente, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. Sin embargo, no hay estudios de seguimiento a largo plazo y su uso ha sido previo a la subclasificación de los tipos de acalasia. Aunque los medicamentos relajantes del músculo liso pueden proporcionar algún beneficio sintomático, no son tratamientos duraderos, a menudo se asocian con efectos secundarios intolerables, y no detienen la progresión de la dilatación esofágica ni la retención de alimentos ¹³.

La toxina botulínica se ha empleado desde 1994 y consiste en la inyección endoscópica de Botox™ en el esfínter esofágico inferior, lo que inhibe la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas y baja el tono del esfínter. La mejoría de la sintomatología es de hasta 78,7 % al mes del tratamiento, pero baja hasta 40,6 % a los 12 meses. Aunque el procedimiento es simple y casi sin ningún riesgo de complicación, su repetición es menos eficaz y se han informado casos de morbilidad e, incluso, de mortalidad a causa de mediastinitis. Actualmente, sigue siendo una alternativa en pacientes ancianos, en aquellos no aptos para otro tipo de tratamientos y en casos de acalasia de tipo III después de un tratamiento quirúrgico fallido ²²⁻²⁴.

Dilatación neumática

La dilatación neumática se practica con un balón dilatador cilíndrico de 30, 35 o 40 mm (figura 2), que se ubica a nivel del esfínter esofágico inferior mediante fluoroscopia y se infla mediante un manómetro manual. Actualmente, el más usado en los Estados Unidos es un balón de polietileno con marcadores radioopacos en su interior (Rigiflex™). Recientemente, se ha empezado a utilizar un dilatador hidráulico de 30 mm, conjuntamente con la tecnología FLIP (*Functional Lumen Imaging Probe*), con la cual no se requiere la fluoroscopia ¹³.

Con esta técnica se logra una mejoría de la disfagia hasta en el 85 % de los casos, pero tiene poco efecto sobre el dolor retroesternal. Hasta 25 % de los pacientes requieren sesiones adicio-

nales en forma temprana y su eficacia disminuye con el paso de los años; la tasa de éxito es de tan solo el 60 % a los tres años. Se puede observar reflujo hasta en 33 % de los pacientes, por lo que la dilatación neumática no se recomienda en pacientes menores de 40 años y, en aquellos que no mejoran con una sola dilatación neumática, se recomienda el tratamiento quirúrgico. La principal complicación informada es la perforación esofágica, hasta en 8 % de los casos ²⁵.

En algunos estudios europeos multicéntricos, se ha comparado la miotomía de Heller con la dilatación neumática y se ha encontrado hasta 90 % de efectividad, sin una diferencia significativa entre ellos. Se debe tener en cuenta que estos estudios fueron anteriores a la subclasificación de la acalasia ^{26,27}. En otro estudio europeo, la efectividad



Figura 2. Balón de dilatación neumática

de la dilatación neumática en el tratamiento de la acalasia de tipo II fue del 100 % y, debido a su menor costo y riesgo de perforación, los autores la recomiendan como el tratamiento de elección en estos casos ²⁸.

Miotomía de Heller

Fue descrita por Ernest Heller en 1913, y consiste en practicar una miotomía anterior mediante una incisión longitudinal de 7 cm en el esfínter esofágico inferior, que se extienda 2 cm en el cardias gástrico y 5 cm en el esófago. Este procedimiento debe ir acompañado de una cirugía antirreflujo, siendo la de tipo Dor la más recomendada ¹³. En 1991 se describió la miotomía laparoscópica de Heller ²⁹, en uso desde hace más de dos décadas y considerada actualmente como el tratamiento estándar para la acalasia ^{24,30}.

Algunos estudios muestran resultados similares en cuanto a la mejoría de la disfagia, cuando se compara la técnica laparoscópica con la toroscópica, pero informan una menor incidencia de reflujo después de la primera. La vía toroscópica tiene, además, la desventaja de ser técnicamente más dispendiosa y requerir un tubo a tórax en el periodo posoperatorio, por lo cual los pacientes presentan mayor sensación de malestar y dolor ²⁵.

Mucha de la 'evidencia' actual respalda el uso de la miotomía laparoscópica de Heller, pero aún continúa el debate apoyando el uso de la dilatación neumática. En un estudio aleatorizado, multicéntrico y prospectivo (*European Acalasia Trial*), se comparó la dilatación neumática con la cardiomiectomía laparoscópica de Heller con funduplicatura de Dor, con un seguimiento de dos años. Se encontró que todos los tipos de acalasia mejoraban de manera similar con estos dos procedimientos, pero hubo mejores resultados a largo plazo para los pacientes con acalasia de tipo III tratados con la cardiomiectomía laparoscópica de Heller ^{14,26}.

Miotomía endoscópica peroral

Uno de los principales pioneros en el desarrollo de esta técnica (*Per-Oral Endoscopic Myo-*

tomy, POEM) fue Ortega, que publicó su trabajo de miotomía endoscópica submucosa en 1980, la cual no fue aceptada universalmente debido a la preocupación de un alto riesgo de perforación ³¹. Pasricha publicó un trabajo en el 2007, en el que describió la realización de un túnel submucoso esofágico en cerdos, contribución de gran importancia también ³².

El paradigma del tratamiento quirúrgico para la acalasia cambió cuando Inoue practicó en el año 2008 la primera miotomía endoscópica en un ser humano, y posteriormente, en 2010, publicó la primera serie de 17 pacientes con acalasia tratados mediante miotomía endoscópica peroral, la cual demostró buenos resultados y sin complicaciones graves. Durante el seguimiento (media de 5 meses), se necesitó tratamiento o medicación adicional (inhibidores de la bomba de protones) en un solo paciente, que desarrolló esofagitis por reflujo ³³.

Esta técnica ha sido aceptada rápidamente en la mayor parte del mundo y se considera una alternativa segura y efectiva para el tratamiento de la acalasia. Los pacientes son operados bajo anestesia general. Deben tener una dieta líquida clara durante las 48 horas antes del procedimiento y ayuno de 12 horas antes del mismo. Algunos autores recomiendan una profilaxis preoperatoria con fluconazol durante siete días. Se debe suspender la administración de clopidogrel o de ácido acetilsalicílico durante 5 y 7 días, respectivamente, antes del procedimiento ³⁴. El uso de dióxido de carbono (CO₂) es obligatorio, para disminuir el riesgo de eventos adversos asociados con la fuga de gas.

La técnica comprende cuatro pasos específicos: mucosotomía, que se debe practicar entre 12 y 14 cm por encima de la unión gastroesofágica; 'tunelización' (sic), la cual debe extenderse 2 a 3 cm dentro del cardias gástrico por debajo de la unión gastroesofágica; miotomía, que debe iniciar a 2 cm después de la mucosotomía y terminar en el sitio distal de la 'tunelización', y cierre de la mucosotomía, con la técnica tradicional mediante clips ³⁵.

En una revisión sistemática de 2016 que incluyó 1.122 pacientes, los efectos secundarios

menores fueron capno-neumoperitoneo (30,6 %), capno-neumotórax (11,0 %) y enfisema subcutáneo (36,1 %), y los mayores fueron fistula del mediastino (0,3 %) y sangrado (1,1 %). Solo hubo un caso de muerte (0,09 %) ³⁶.

El análisis conjunto de tres estudios comparativos entre la cardiomiectomía laparoscópica de Heller y la miotomía endoscópica peroral, mostró resultados similares en cuanto efectos secundarios, tasa de perforación y tiempo quirúrgico, y una tendencia no significativa estadísticamente hacia una reducción del tiempo de hospitalización en el grupo sometido a miotomía endoscópica peroral. Considerando que este último es un tratamiento seguro y efectivo para la acalasia, que mejora subjetiva y objetivamente los síntomas relacionados con ella, se necesita adelantar futuros estudios comparativos y aleatorizados, para determinar cuál es el tratamiento más efectivo a largo plazo ³⁷⁻³⁹.

Nuevas perspectivas y futuros tratamientos

En la última década, se ha fortalecido la hipótesis de las causas inmunológicas para explicar la fisiopatología de la acalasia. Por esta razón, se ha considerado teóricamente razonable usar medicamentos inmunomoduladores en las primeras etapas de la enfermedad ⁶. Se conocen tres informes de casos, en los que se administraron corticosteroides (prednisolona, metilprednisolona o beclometasona) solos o en combinación con otros inmunosupresores (metotrexato, azatioprina o ciclofosfamida), y se logró la recuperación completa de la peristalsis, corroborada por manometría de alta resolución ². Sin embargo, hasta el momento, no existe 'evidencia' definitiva que apoye el uso de esta terapia y son indispensables los estudios futuros.

En algunos estudios recientes, se ha demostrado que las células madre con potencial neurogénico pueden ser implantadas, sobrevivir y migrar con éxito dentro del intestino agangliónico. Existe información preliminar de la recuperación funcional en enfermedades gastrointestinales de tipo agangliónico, mediante el tratamiento

con células madre, incluida la acalasia ^{6,40}. Este hallazgo abre una ventana a futuras investigaciones, que determinen la predisposición genética o la detección temprana de la acalasia ⁴¹⁻⁴³.

En aquellos pacientes con acalasia de reciente aparición, se han usado tratamientos antivirales que, se cree, logran eliminar el elemento antigénico y, por lo tanto, controlar la reacción inmunológica ^{2,44}.

Conclusión

La acalasia es todavía una enfermedad idiopática, en la que se han estudiado diversas causas, incluso, las genéticas, las inmunológicas y las virales. Aunque todavía existe un importante desconocimiento de su fisiopatología, se sabe que se debe a una pérdida de la peristalsis esofágica y a una relajación inadecuada del esfínter esofágico inferior.

El diagnóstico se sospecha por los síntomas del paciente, entre los cuales la disfagia es el más importante, y se confirma mediante endoscopia de las vías digestivas altas, esofagograma y manometría de alta resolución.

El tratamiento sigue siendo paliativo y puede estar orientado según el subtipo de acalasia, de acuerdo con la clasificación de Chicago. Los mejores resultados se obtienen mediante la dilatación neumática, la cardiomiectomía laparoscópica de Heller y, más recientemente, la miotomía endoscópica peroral. No obstante, aún faltan estudios prospectivos aleatorizados con seguimiento a largo plazo que determinen cuál es la mejor técnica.

Conflicto de interés: No existe ninguno.

Fuente de financiación: Este estudio fue financiado por los autores.

Referencias

1. Awaiz A, Yunus RM, Khan S, Memon B, Memon MA. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes of peroral endoscopic myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy (LHM) for achalasia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017;27:123-31. doi: 10.1097/SLE.0000000000000402

2. Furuzawa-Carballeda J, Torres-Landa S, Valdovinos MA, Coss-Adame E, Martín del Campo LA, Torres-Villalobos G. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7892-907. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7892
3. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(Suppl.1):13-21.
4. Willis T. *Pharmaceutice rationalis sive diatribe de medicamentorum operationibus in human corpore*. London: Hagae Comitit; 1674. Fecha de consulta: 11 de septiembre de 2018. Disponible en: <http://name.umdl.umich.edu/A66508.0001.001>.
5. Boeckxstaens GE. Achalasia: From bench to peroral endoscopic myotomy. *Dig Dis*. 2016;34:476-82. doi: 10.1159/000445222
6. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014;383:83-93. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0
7. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1238-49.
8. Etchegaray DA, Rodríguez G, Higuera F, Ortiz V, Chapa O, Etchegaray-Solana A. Cardiomiectomía graduada con funduplicatura anterior laparoscópica en acalasia, experiencia de 48 casos. *Rev Gastroenterol México*. 2018;83:106-111. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.05.005
9. Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia: A systematic review. *JAMA*. 2015;313:1841-52. doi: 10.1001/jama.2015.2996
10. Tuason J, Inoue H. Current status of achalasia management: A review on diagnosis and treatment. *J Gastroenterol*. 2017;52:401-6. doi: 10.1007/s00535-017-1314-5
11. Howard PJ, Maher L, Pryde A, Cameron E WJ, Heading R C. Five-year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut*. 1992;33:1011-5.
12. Borrás B, Gómez D, Meza J, Oliveros R, Pinilla R, Prieto R, *et al*. Esofagograma: imágenes que valen más que mil palabras. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2017;32:258-67. doi: <https://doi.org/10.22516/25007440.157>
13. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Treatments for achalasia in 2017: How to choose among them. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:270-6. doi: 10.1097/MOG.0000000000000365
14. Flández J, Monrroy H, Morales E, Cisternas D. Clasificación de Chicago para trastornos de la motilidad esofágica, versión 3.0. *Gastroenterología Latinoamericana*. 2016;27:54-61.
15. Hani A, Bernal W, Leguizamo A, Zuluaga C, Vargas R, Vergara H, *et al*. Cómo realizar e interpretar una manometría esofágica de alta resolución usando la clasificación de Chicago 3.0. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2017;32:369-78. doi: 10.22516/25007440.181
16. Hani A, Leguizamo A, Carvajal J, Mosquera-Klinger G, Costa V. Cómo realizar e interpretar una manometría esofágica de alta resolución. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2015;30:74-83.
17. Pandolfino JE, Kwiatak MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: A new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008;135:1526-33.
18. Salvador R, Costantini M, Zaninotto G, Morbin T, Rizzetto C, Zanatta L, *et al*. The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1635-45.
19. Prata N, Kalapala R, Darisetty S, Joshi N, Ramchandani M, Banerjee R, *et al*. Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17:48-53.
20. Estremera-Arévalo F, Albéniz E, Rullán M, Arete I, Iglesias R, Vila JJ. Efficacy of peroral endoscopic myotomy compared with other invasive treatment options for the different esophageal motor disorders. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109:578-86.
21. Gunasingam N, Perczuk A, Talbot M, Kaffes A, Saxena P. Update on therapeutic interventions for the management of achalasia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:1422-8.
22. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Treatment of achalasia with intrasphincteric injection of botulinum toxin. A pilot trial. *Ann Intern Med*. 1994;121:590-1.
23. Annese V, Bassotti G, Coccia G, Dinelli M, D'Onofrio V, Gatto G, *et al*. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group*. *Gut*. 2000;46:597-600.
24. Schoenberg MB, Vassiliou MC, von Renteln D. Achalasia: Advances in treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8:767-73.
25. Allaix M, Patti M. Endoscopic dilatation, Heller myotomy, and peroral endoscopic myotomy treatment modalities for achalasia. *Surg Clin North Am*. 2015;95:567-78. doi: 10.1016/j.suc.2015.02.009
26. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, *et al*. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364:1807-16. doi: 10.1056/NEJMoar10502
27. Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M, *et al*. Long-term results of the European achalasia trial: A multicenter randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 2016;65:732-9.
28. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, *et al*. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric sub-

- type. *Gastroenterology*. 2013;144:718-25. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.027
29. Shimi S, Nathanson LK, Cuschieri A. Laparoscopic cardiomyotomy for achalasia. *J R Coll Physicians Edinb*. 1991;36:152-4.
 30. Kroch DA, Grimm IS. POEM for achalasia. *Am Surg*. 2018;84:489-95.
 31. Ortega JA, Madureri V, Pérez L. Endoscopic myotomy in the treatment of achalasia. *Gastrointest Endosc*. 1980;26:8-10.
 32. Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton PB, Hawes RH, *et al*. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: A novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy*. 2007;39:761-4.
 33. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, *et al*. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010;42:265-71.
 34. Hungness ES, Jorge JM. Per-oral esophageal myotomy: Is it a safe and durable procedure for achalasia? *Adv Surg*. 2017;51:193-205.
 35. Yang D, Draganov PV. Expanding role of third space endoscopy in the management of esophageal diseases. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2018;16:41-57.
 36. Patel K, Abbassi-Ghadi N, Markar S, Kumar S, Jethwa P, Zaninotto G. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: Systematic review and pooled analysis. *Dis Esophagus*. 2016;29:807-19.
 37. Hungness ES, Teitelbaum EN, Santos BF, Arafat FO, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, *et al*. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:228-35. doi: 10.1007/s11605-012-2030-3
 38. Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanstrom LL. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with peroral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg*. 2014;259:1098-103.
 39. Ujiki MB, Yetasook AK, Zapf M, Linn JG, Carbray JM, Denham W. Peroral endoscopic myotomy: A short-term comparison with the standard laparoscopic approach. *Surgery*. 2013;154:893-7.
 40. Wagner JP, Sullins VF, Dunn JC. A novel in vivo model of permanent intestinal aganglionosis. *J Surg Res*. 2014;192:27-33. doi: 10.1016/j.jss.2014.06.010
 41. Latiano A, De Giorgio R, Volta U, Palmieri O, Zagaria C, Stanghellini V, *et al*. HLA and enteric antineuronal antibodies in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18:520-5.
 42. De la Concha EG, Fernández-Arquero M, Mendoza JL, Conejero L, Figueredo MA, Pérez de la Serna J, *et al*. Contribution of HLA class II genes to susceptibility in achalasia. *Tissue Antigens*. 1998;52:381-4.
 43. Gockel I, Becker J, Wouters MM, Niebisch S, Gockel HR, Hess T, *et al*. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet*. 2014;46:901-4. doi: 10.1038/ng.3029
 44. Sinagra E, Gallo E, Mocciano F, Stella M, Malizia G, Montalbano JC, *et al*. Virus, *Helicobacter pylori*, and oesophageal achalasia: preliminary results from a retrospective case-control study. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1433-4. doi: 10.1007/s10620-012-2485-9