



Universitat Autònoma de Barcelona

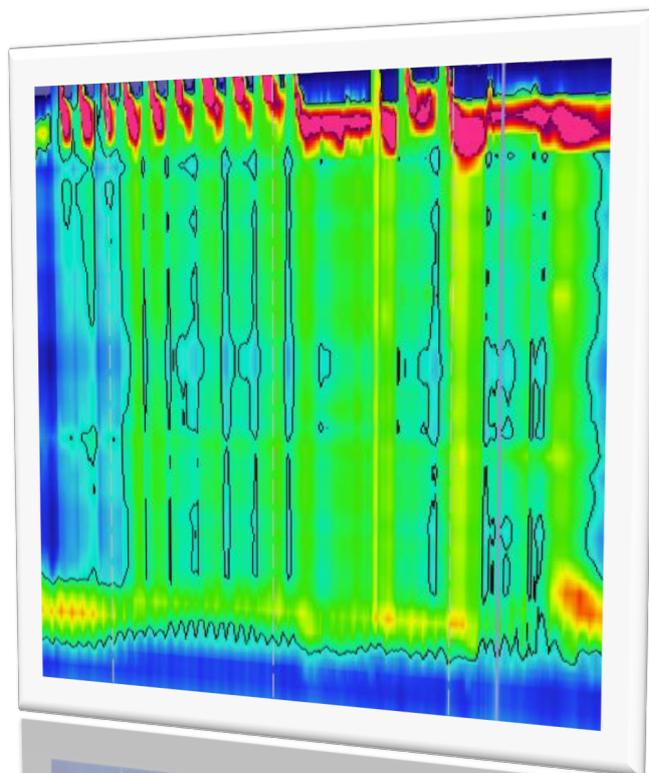
**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**UAB**

Universitat Autònoma de Barcelona



# NUEVAS APROXIMACIONES METODOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS CON MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

TESIS DOCTORAL

INGRID MARIN

PROGRAMA DOCTORAT MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

DIRECTOR DR JORDI SERRA

TUTOR DR EUGENI DOMÈNECH

2019

Por el tiempo y la pasión invertidos y los éxitos generados



## AGRADECIMIENTOS

A Jordi, per la paciència infinita i per acompanyar-me en aquest llarg viatge que ha fet que aquest treball hagi arribat tant lluny

A los de casa, por estar ahí, acompañarme y ayudarme sin entender bien bien el lío en que andaba metida

A la Contxa Julià, per posar passió, alegria i començar amb mi aquest projecte

A Noe por la complicidad, las conversaciones, el soporte mutuo.

A mis Charlies, por ser ellas, por todas las aventuras y conversaciones que han ayudado a llegar hasta el final

A los Vicentes, por dejarme un espacio y echarme una mano en cualquier momento para poder continuar

A Hind, por darme el empujón final que necesitaba

A Javi, incansable a mi lado, ayudando y haciéndome cada día un poco mejor

A Greta, por el tiempo que le he robado y que me ha robado



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

ME: manometría esofágica

EEl: esfínter esofágico inferior

EES: esfínter esofágico superior

UEG: unión esofagogástrica

ACh: acetilcolina

TME: trastornos motores esofágicos

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

HRM: high-resolution manometry (manometría de alta resolución)

HRIM: high-resolution impedance manometry (manometría de alta resolución con impedancia)

IRP: integral de la presión de relajación

DCI: integral de la contracción distal

CDP: punto de deceleración contráctil

CFV: velocidad de propagación del frente contráctil

DL: distancia de latencia

MRS: multiple rapid swallow

RDC: rapid drink challenge test

IC: intervalo de confianza



## RESUMEN

En la actualidad el patrón oro para el diagnóstico de los trastornos motores esofágicos consiste en la realización de la manometría esofágica de alta resolución. En base al análisis de 10 degluciones simples de 5 ml de agua, en posición de decúbito supino, se obtienen unos parámetros o medidas que según la clasificación de Chicago nos dará un diagnóstico. Esta clasificación jerárquica diagnóstica, desde su implementación en 2008 (1), ha estado en constante reevaluación (2) para intentar ser cada vez más precisa y útil desde el punto de vista clínico. Sin embargo, en nuestra práctica clínica diaria observamos que no podemos clasificar ni diagnosticar a muchos pacientes que refieren síntomas esofágicos ni establecer una correlación adecuada entre los datos obtenidos por la manometría esofágica y la clínica.

Se ha planteado que esto en parte pueda deberse a las condiciones poco fisiológicas en que se realiza la exploración respecto a la ingesta habitual de los pacientes. Por ese motivo se han intentado desarrollar nuevos protocolos para intentar simular las situaciones reales en las que presentan síntomas los pacientes, como son el uso de alimentos sólidos (3)(4)(5) . Por otro lado se probaron realizar test de provocación, donde se aumenta el volumen ingerido (6)(7)(8), pero los datos que existían hasta ahora eran testimoniales, no habiéndose realizado nunca una valoración estandarizada y controlada de los datos que estas maniobras podrían aportar al diagnóstico y manejo de los pacientes con trastornos motores esofágicos.

En la presente tesis se ha evaluado la utilidad de un test de sobrecarga que consiste en la ingesta rápida de 200 ml de agua. Para ello, se han evaluado las respuestas presivas del cuerpo esofágico y de la UEG producidas por el test de sobrecarga en las diferentes patologías motoras esofágicas. Con ello, observamos que diferentes patologías motoras esofágicas presentan respuestas presivas diferentes al test y establecimos así unos patrones de respuestas motoras específicos para cada grupo de los trastornos motores. Estos patrones son el patrón normal o hipopresivo, que presentan los sujetos

sanos y los pacientes con trastornos motores hipotensivos o menores, el patrón hiperpresivo breve o no obstructivo, que comparten los pacientes con diagnóstico de esófago hipercontráctil y espasmo esofágico y por último el patrón obstructivo que presentan aquellos pacientes con acalasia.

Una vez establecidos los patrones, se realizó el test en una amplia cohorte de sujetos sanos de diferentes países para se establecieron los valores de normalidad al test de sobrecarga con agua de los diferentes parámetros presivos.

Por último, se determinó la capacidad del test para valorar la respuesta las respuestas al tratamiento en los pacientes con obstrucción a través de la UEG debida a acalasia y se observó que el tratamiento exitoso de estos se asociaba a la desaparición del patrón obstructivo en respuesta al test de sobrecarga. Así, los patrones de respuesta motora específicos al test de sobrecarga, resultan una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con trastornos motores esofágicos y permiten valorar de manera objetiva la repercusión de los mismos sobre el vaciamiento esofágico, lo que puede resultar de gran ayuda para decidir el tratamiento o la necesidad de retratamiento de los pacientes.

## **ABSTRACT**

The gold standard for the diagnosis of esophageal motor disorders is based on the data obtained at the individual analysis of 10 swallows of 5 ml of water performed by HRM, in supine position. These measurements obtained, and according to the Chicago criteria, will give us the diagnosis. This hierarchical diagnostic classification, since its implementation in 2008 (1), has been in constant reassessment (2) trying to be more precise and useful from the clinical point of view. However, in our daily clinical practice we observe that we cannot classify or diagnose many patients who report esophageal symptoms or establish an adequate correlation between the obtained data by HRM and symptoms.

It has been suggested that this may partly be due to the not physiological conditions in which the exam is performed regarding to the usual intake of the patients. For this reason, new protocols have been developed trying to simulate real situations in which patients have symptoms, such as the use of solid foods (3) (4) (5). On the other hand, they tried to perform a provocation test, where the ingested volume is increased (6) (7) (8), but the existing data until now was testimonial, never having been performed a standardized and controlled assessment of the data that these maneuvers could contribute to the diagnosis and management of patients with esophageal motor disorders.

In the present thesis we have been evaluating the utility of an overload intake, which consists in the rapid intake of 200 ml of water. To do this, the pressures of the esophageal body and the UEG produced by the challenge test in the different esophageal motor pathologies have been evaluated. With this, we observe that different esophageal motor pathologies have different pressive responses to the test and thus establish specific motor response patterns for each group of motor disorders. These patterns are the normal or hypopressive pattern, presented by healthy subjects and patients with hypotensive or minor motor disorders, the brief or non-obstructive hyperpressive pattern, shared by patients diagnosed with a hypercontractile esophagus and esophageal spasm and finally the obstructive pattern, observed in patients with achalasia.

Once the patterns were established, the test was performed in a large cohort of healthy subjects from different countries, to establish normal values for the challenge test of the different pressive parameters.

Finally, the ability of the test to assess the response to treatment responses in patients with obstruction due to achalasia was determined and it was observed that the successful treatment of these was associated with the disappearance of the obstructive pattern in response to the challenge test. Thus, the specific motor response patterns to the RDC test are a useful tool in the diagnosis and follow up of patients with esophageal motor disorders and they allow an objective assessment of their impact on esophageal emptying, which can be a useful tool to decide the treatment or the retreatment need for these patients.





# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>16</b>
<b>1.1</b>	<b>FISIOLOGIA DE LA MOTILIDAD ESOFÁGICA</b>	<b>16</b>
1.1.1	Consideraciones anatómicas e histológicas	16
1.1.2	Inervación	18
1.1.3	Fisiología de la función motora esofágica	21
<b>1.2</b>	<b>SÍNTOMAS ESOFÁGICOS</b>	<b>28</b>
<b>1.3</b>	<b>TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS</b>	<b>32</b>
1.3.1	Trastornos por falta de relajación del EEI	33
1.3.2	Trastornos mayores de la motilidad esofágica	35
1.3.3	Trastornos menores de la motilidad esofágica	36
<b>1.4</b>	<b>DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS</b>	<b>38</b>
1.4.1	Manometría convencional	40
1.4.2	Manometría de alta resolución	41
1.4.3	Clasificación de Chicago para el diagnóstico de los trastornos motores esofágicos	44
1.4.4	Manometría esofágica de alta resolución con impedancia	51
1.4.5	Test de degluciones múltiples	53
<b>2</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>56</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>58</b>
<b>4</b>	<b>ARTÍCULOS</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS</b>	<b>90</b>
<b>6</b>	<b>RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN</b>	<b>98</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>102</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>104</b>



# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 FISIOLÓGIA DE LA MOTILIDAD ESOFÁGICA

### 1.1.1 Consideraciones anatómicas e histológicas

El esófago actúa como un conducto para el transporte de los alimentos desde la cavidad bucal al estómago.

Es una estructura muscular tubular de aproximadamente 18-26 cm de longitud que va desde la hipofaringe hasta el estómago, a través de la unión gastroesofágica, que configuran la confluencia del esfínter esofágico inferior (EEI) y los pilares diafragmáticos. Está limitado en su extremo craneal por el borde inferior del esfínter esofágico superior (EES) y en su extremo caudal por el borde inferior del esfínter esofágico inferior. (9)

Entre una deglución y otra, el esófago se encuentra colapsado, pero al deglutir, se distiende en sentido anteroposterior hasta 2 cm y lateralmente otros 3 cm para poder adaptarse al paso del bolo alimentario(10).

El EES se forma entre los músculos constrictor faríngeo inferior y el cricofaríngeo, formando así el extremo proximal del esófago. Tanto el EES como el tercio superior del esófago están constituidos por musculatura estriada (esófago cervical). Le sigue una zona de transición de 1-2 cm de longitud, el segmento intermedio, situada normalmente algo por encima del cayado aórtico, a nivel de T3-T4, formada por una mezcla de musculatura lisa y estriada, siendo la zona de menor fuerza de contracción peristáltica. (11)

Los dos tercios distales de la pared esofágica están constituidos por fibras musculares lisas, formadas por una capa de fibras musculares circulares interna y otra de longitudinales externa. Finalmente, el esfínter esofágico inferior unirá el cuerpo esofágico con la cavidad gástrica.

La unión esófago gástrica es una zona compleja constituida por diferentes componentes: El EEI está formado por fibras musculares lisas; , el pilar derecho del diafragma crural, que actúa como esfínter externo. y las fibras musculares

lisas de las que se distribuyen de forma heterogénea formando lazadas musculares que generan una angulación entre el esófago distal y la cavidad gástrica (ángulo de Hiss). Así, existen unas bandas de fibras musculares oblicuas en "onda" (sling) que se sitúan sobre la curvatura mayor del estómago sin llegar a rodear totalmente el esófago distal. Y por otro lado, las fibras semicirculares cortas o en "corchete" forman anillos (clasp) que se extienden hasta ambos lados de la curvatura menor, terminando en las paredes anteriores y posteriores de esófago(12).

Anatómicamente el cuerpo esofágico pasa por el mediastino posterior, tras la tráquea y el bronquio principal izquierdo, pasando después por detrás del corazón y la aorta (esófago torácico). Sale de cavidad torácica a la altura de la vértebra T10 a través del hiato que se encuentra en el pilar derecho del diafragma, terminando en un segmento de musculatura lisa circular que se corresponde con el EEI. En esta zona, además, y ayudando a mantener el EEI dentro del hiato, se inserta el ligamento freno esofágico.

Al igual que el resto del intestino, histológicamente la pared del esófago se compone de las capas mucosa, submucosa y muscular propia pero no dispone de una serosa como tal, sino de una fina capa de tejido conectivo conocida como adventicia. La mucosa esofágica está compuesta por epitelio escamoso columnar, con muy escaso contenido glandular y por tanto con una función secretora mínima. A nivel del EI el epitelio escamoso se une al epitelio gástrico columnar en lo que anatómicamente se visualiza y conoce como línea Z. La muscularis propia está compuesta por capas de musculatura circular interna y longitudinal externa.

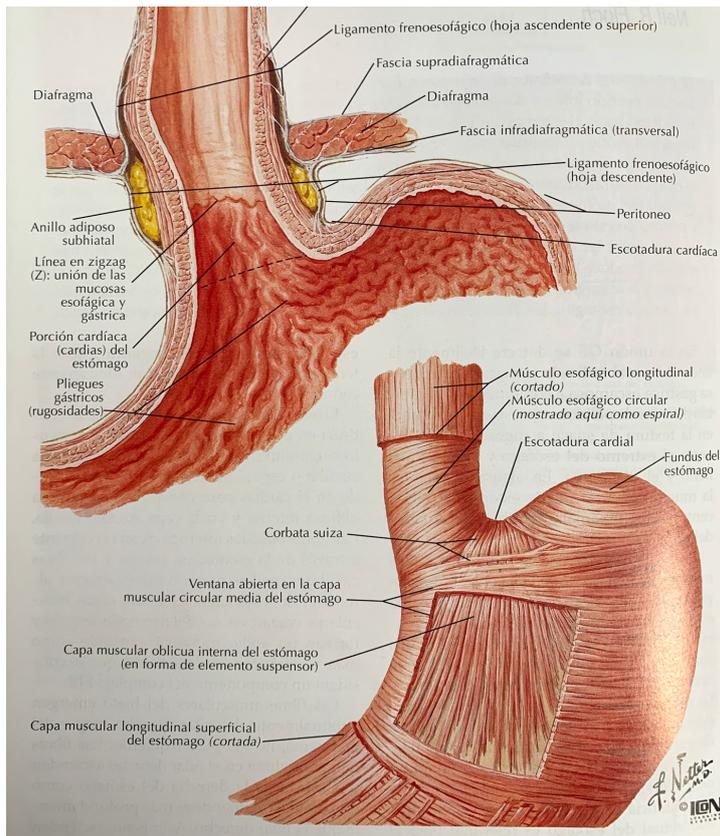


Imagen 1

### 1.1.2 Inervación

El esófago está inervado de manera dual por nervios simpáticos y parasimpáticos, que provienen de fibras del nervio espinal y vago, respectivamente (13)

#### Inervación extrínseca

El sistema parasimpático, mediante el nervio vago y su origen neuronal en el bulbo raquídeo, es el encargado de regular el peristaltismo esofágico. A nivel central el control de la musculatura del esófago corre a cargo del núcleo ambiguo, que controla la musculatura estriada del esófago proximal, y el núcleo motor dorsal que controla la musculatura lisa del esófago distal .

Dado que la composición de musculatura lisa y estriada es segmentaria en el cuerpo esofágico, la inervación del mismo es en consecuencia también

segmentaria. Así los nervios eferentes postganglionares vagales, procedentes del núcleo ambiguo, que inervan el músculo estriado del esófago proximal, terminan directamente en la placa motora del músculo esquelético de esta zona, cuyo neurotransmisor principal es la acetilcolina (ACh). (14)

Por el contrario, los nervios eferentes preganglionares vagales son los encargados de inervar el músculo liso del esófago distal y el EES. Estos nervios, procedentes del núcleo motor dorsal, acaban en las neuronas que forman el plexo mientérico de Auerbach, situado entre las capas musculares circulares y longitudinales de la pared esofágica. En este caso, al contrario que en el esófago proximal, las neuronas no inervan directamente la musculatura lisa, si no que conectan con las neuronas postganglionares en los plexos intramurales.

Por otro lado, está la vía aferente vagal, que se inicia en la musculatura lisa esofágica, siendo sensible a los estímulos mecánicos como la distensión de la luz esofágica pero también a estímulos que se producen a nivel de la mucosa esofágica (osmóticos, químicos, térmicos...). Dichos estímulos son transmitidos a nivel central, vía aferente vagal hacia el núcleo ambiguo. (15)

Finalmente, está la vía aferente espinal cuyas terminaciones sensitivas surgen de la capa muscular y la adventicia, vía dorsal de la raíz ganglionar hacia la espina dorsal y finalizan en las áreas corticales. Esta vía es la encargada de la nocicepción, mediante la sustancia P y el péptido calcitonina como neurotransmisores, produciendo la sensación de dolor o discomfort. (15)

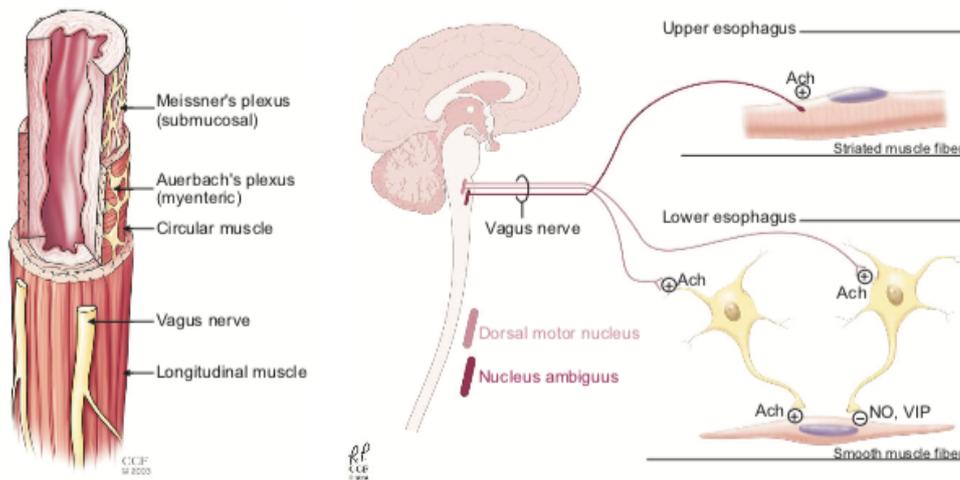


Imagen 2

Inervación intrínseca:

La inervación intrínseca del esófago está formada la conexión generada entra las finas terminaciones nerviosas y los numerosos ganglios situados a nivel intramural mientéricos (plexo de Auerbach) y en el plexo submucoso esofágico (plexo Meissner) (14). La inervación extrínseca del esófago, se conecta con la inervación intrínseca a través de lo que conocemos como sistema nervioso entérico. Este sistema es el encargado de controlar la motilidad, la función endocrina y exocrina, la microcirculación y los procesos inflamatorios a lo largo de todo el tracto digestivo. Es por tanto una extensa red neuronal independiente del sistema nervioso autónomo, que integra la información recibida a través de la inervación simpática y parasimpática para dar la respuesta adecuada a los diferentes estímulos.(16) Imagen 2

El plexo mientérico esofágico o sistema nervioso entérico, está compuesto por neuronas motoras, sensitivas e interneuronas.

Las neuronas motoras son de dos tipos, motoneuronas musculares y neuronas vasomotoras. A su vez las motoneuronas musculares se dividen en excitatorias o colinérgicas e inhibitorias o nitrinérgicas. Las motoneuronas colinérgicas son las encargadas principalmente de la contracción muscular lisa, regulando su actividad a través de la liberación ACh y sustancia P. Por otro lado, las

motoneuronas nitrinérgicas (o no adrenérgicas, no colinérgicas) se encargan de regular la relajación muscular mediante la liberación de péptido vasoactivo intestinal o de la sintetasa de óxido nítrico. (16)

Las neuronas sensitivas, situadas en la pared esofágica son las responsables de detectar cambios en dicha pared, que se traducirán en estímulos eléctricos para producir diferentes reflejos digestivos (17). Estos estímulos pueden ser térmicos, químicos o mecánicos como la distensión.

Por último, las interneuronas, forman redes de conexión entre las motoneuronas y las neuronas sensitivas, para conectar la información procedente de una y otra vía (17).

### **1.1.3 Fisiología de la función motora esofágica**

Tomando en consideración que el esófago tiene una diferente composición muscular y sistemas de control neurológico en los segmentos proximales y en los segmentos distales, podemos dividir el esófago en dos zonas funcionales diferenciadas: 1. Unión faringoesofágica y zona proximal del cuerpo esofágico compuesto por musculatura estriada con control mixto voluntario y reflejo, y 2. Cuerpo esofágico y unión esófago-gástrica compuesta de musculatura lisa de control reflejo.

La función fundamental del esófago es el transporte del bolo alimentario desde la boca hasta el estómago de forma rápida y eficiente, al tiempo que se evita la entrada involuntaria y la retención en el cuerpo esofágico de sustancias ambientales y secreciones gástricas que puedan dañar el esófago. Por ello cabe diferenciar la función motora del esófago en reposo, y durante la deglución.

## Actividad en reposo:

### Tono basal

En reposo, el cuerpo esofágico se mantiene colapsado, prácticamente sin actividad motora ni tono basal, teniendo en su interior cantidades mínimas de líquido o aire. Por el contrario, ambos esfínteres, superior e inferior, mantienen un tono de reposo basal. Así el EES en reposo no permite el paso de contenido de cavidad oral al esófago, mientras que el EEI limita el paso del contenido gástrico a la luz esofágica. El tono basal del EEI viene determinado por el balance de tres factores, el propio tono miogénico, el flujo excitatorio colinérgico y el flujo inhibitorio nitinérgico, siendo estas dos últimas dependientes de la vía vagal. El tono miogénico es independiente de las vías neuronales y es el propio de las fibras musculares que lo componen.

### *Relajaciones transitorias del EEI*

Se trata de un reflejo fisiológico, evidenciado en sujetos sanos, mediado centralmente, vía vago-vagal, en el que se produce la relajación momentánea del EEI sin asociarse a una deglución o peristalsis esofágica. La dilatación del estómago proximal activa los sensores de distensión en la pared gástrica, que mediante un reflejo vagal via intraganglionar, acaba produciendo la relajación del EEI y del diafragma crural (18). Principalmente, cuando se produce la distensión fúndica, se emiten una serie de señales, mediadas por diferentes neurotransmisores (inhibitorios vía GABA y excitatorios vía CCK, NO y ACh), que se transmiten vía vagal a nivel central, produciendo en respuesta la relajación transitoria del EEI, para intentar disminuir o liberar la presión de la cavidad gástrica mediante el paso del contenido gástrico a la luz esofágica. (19). Es un fenómeno que permite eliminar acúmulos excesivos de contenido gástrico, como por ejemplo excesos de gas acumulado en la cavidad gástrica, evitando síntomas epigástricos por sobredistensión del estómago. En algunos casos, como es en la generación de un eructo, cuyo mecanismo regulador es el mismo que el de las relajaciones transitorias, solo que de mayor duración, (18) la posterior distensión del esófago proximal produce una relajación del

esfínter esofágico superior para permitir la expulsión del gas hacia la cavidad oral. (9)

### *Peristalsis secundaria*

Es aquella peristalsis que se produce de forma refleja, sin ser desencadenada por el reflejo de la deglución (ver más abajo). Las características físicas de esta peristalsis (amplitud, velocidad de propagación y duración) son similares a la de la peristalsis primaria, pero en este caso está desencadenada por reflejos locales sensitivos. Es decir, se desencadena por el estímulo local químico o mecánico (distensión, acidez...) que produce un bolo retenido a nivel del cuerpo esofágico por peristaltismo ineficaz o por el reflujo de contenido gástrico a la luz esofágica que vía sensitiva aferente vagal transmite un señal a nivel central. Esto desencadena una onda peristáltica a nivel del estímulo o justo por encima de este que intentará eliminar el contenido esofágico hacia el estómago (14)

### Actividad motora durante la deglución

El inicio de la deglución es un acto voluntario, que desencadena una serie de estímulos y respuestas reflejas coordinadas desde la orofaringe hasta la unión esofágo-gástrica, cuya finalidad es el paso rápido y completo del contenido alimentario desde la boca al estómago.

Desde el punto de vista funcional se puede evaluar la deglución del alimento a 3 niveles diferentes: 1. Nivel faringoesofágico, que produce el paso del alimento de la cavidad oral al esófago; 2. Nivel esofágico, que consiste en el progreso del bolo ingerido a lo largo del cuerpo del esófago, y 3: Nivel esofágo-gástrico, que será el paso del contenido alimentario del esófago al estómago.

### Nivel faringo-esofágico

En esta fase se produce el paso del bolo alimentario, ya procesado en la fase oral, a través de la faringe hacia el esófago. Es una fase involuntaria y regulada a nivel central. A pesar de que el inicio de la deglución es voluntario y se inicia en el córtex frontal, requiere de señales procedentes de las aferencias sensitivas situadas a nivel de bucofaringe para la activación del reflejo

deglutorio hacia hipofaringe y su paso a esófago. Estas señales entran en el núcleo del haz solitario y junto con otras señales procedentes de vías nerviosas vagales y no vagales (procedentes de los nervios trigémino, facial, hipogloso y glossofaríngeo) e inician el llamado generador del programa de la deglución (9). De manera voluntaria, este proceso se inicia con la masticación del alimento, formándose el bolo que es transportado por la lengua hasta la parte posterior de la boca (fase oral predeglutoria). Es entonces cuando voluntariamente se produce la deglución, compuesta por tres fases: oral, faríngea y esofágica. Estas tres fases se producen siempre de manera secuencial para transportar el bolo desde la boca y a través de la faringe hacia el esófago. Cuando el bolo es propulsado hacia atrás por la lengua, la faringe se contrae y eleva para producir una onda propulsiva descendente hacia el esófago a la vez que se mueve anteriormente para producir el cierre de la glotis, evitando así el paso del bolo hacia la vía aérea. Así con la proyección del bolo, se produce la contracción de la musculatura faríngea y consecuentemente el aumento de la presión en la zona, permitiendo la entrada del bolo en la zona faringo-esofágica. Llegados a este punto, nos encontramos con el EES, que en situación de reposo está cerrado por la contracción tónica del músculo cricofaríngeo. La relajación del EES se produce antes de la contracción de los músculos faríngeos, mediante la señal que produce el contacto del bolo con el velo del paladar por mecanismo de regulación central y también por la señal periférica que produce la tracción del músculo constrictor de la faringe. El aumento de la presión producido por el bolo alimentario a este nivel, induce la inhibición de la contracción del EES, produciendo así su relajación o apertura, permitiendo el paso del bolo ingerido. Tras estos movimientos se produce un aumento de la presión en el EES para facilitar el transporte del bolo, completándose la fase faríngea y volviéndose a abrir la epiglotis, a la vez que se inicia el peristaltismo en el cuerpo esofágico. (14)(16)(20)

Todos estos eventos son coordinados a nivel central mediante el centro de la deglución, situado en el tronco encefálico, a nivel de bulbo raquídeo y la protuberancia, es el encargado de realizar el control extrínseco de la motilidad esofágica. Este centro se divide funcionalmente en un sistema de neuronas motoras eferentes y un sistema de recepción aferente. Por lo tanto, cuando se

inicia la deglución, el núcleo ambiguo genera una señal que activa de manera secuencial las motoneuronas vagales.(21)

### *Peristalsis primaria*

El inicio de la peristalsis primaria esofágica, está desencadenada tras la contracción que se produce después de la apertura del EES en la deglución y se compone de una contracción peristáltica que recorre todo el cuerpo esofágico a una velocidad aproximada de 4 cm/seg, tardando aproximadamente 5-6 segundos en completarse (16). Esta contracción peristáltica se produce por la contracción de las fibras musculares situadas por encima del bolo deglutido, produciendo el acortamiento del cuerpo esofágico. Además, la contracción de las fibras musculares es cada vez más potente (mayor amplitud, duración y velocidad) a medida que la onda avanza caudalmente hacia el EEI.

Esta contracción peristáltica primaria se produce por la coordinación de las vías excitatorias e inhibitorias vagales, los gradientes regionales de las actividades inhibitorias y excitatorias del plexo mientérico y las características morfológicas de la musculatura lisa a cada nivel esofágico.

Existen muchos factores que pueden afectar a la velocidad, amplitud y duración de la propagación de la contracción peristáltica. Estos factores son la posición del individuo, consistencia del bolo, volumen del bolo o su temperatura. Todos ellos son estímulos que el esófago capta en su pared a través de las aferencias sensitivas y que se traducirán en una modificación de la respuesta motora esofágica para efectuar de la manera más efectiva posible el transporte de ese bolo. Sabemos que en posición supino la fuerza de contracción peristáltica es mayor, ya que en esta posición no se cuenta con la fuerza de gravedad para ayudar a transportar el bolo. También sabemos que bolos de mayor volumen y consistencia requieren de una contracción peristáltica de mayor amplitud y duración para ser transportado hasta cavidad gástrica.

### *Inhibición deglutoria*

Hasta ahora hemos estudiado la respuesta a la deglución de un bolo único de alimento. Sin embargo, en condiciones normales, se suelen realizar varias degluciones seguidas cuando bebemos o comemos. En una deglución simple, la transmisión de la actividad peristáltica esofágica tarda aproximadamente 5-6 segundos en completarse. Pero si el individuo realiza degluciones seguidas a una velocidad superior, las ondas peristálticas sucesivas se solaparían unas con otras, no siendo efectivas y por tanto produciendo la obstrucción del bolo a ingerir en el cuerpo esofágico. Esto no es así en la normalidad ya que cuando se realizan múltiples degluciones sucesivas, como cuando ingerimos un líquido normalmente, se produce la inhibición de la actividad motora del cuerpo esofágico. Es decir, cada deglución sucesiva produce la inhibición de la peristalsis primaria del cuerpo esofágico, manteniéndose a la vez la relajación sostenida del EEI (ver mas abajo) facilitando el paso del bolo ingerido sin ofrecer resistencia. Y no es hasta después de la última de esas degluciones múltiples cuando se recupera la actividad contráctil del cuerpo esofágico, pudiéndose producir o no una onda peristáltica posterior de "limpieza". (22)

### *Nivel esófago-gástrico*

Para que el bolo deglutido finalmente pase a la cavidad gástrica se debe producir la relajación del EEI y del diafragma crural (que forman parte de la UEG). Los principales estímulos que producen la relajación de la UEG son el inicio de la deglución y la distensión del esófago que produce el propio bolo. La relajación del EEI se inicia a los 2 segundos de iniciarse la deglución a nivel orofaríngeo alcanzando una presión de relajación similar a la presión intragástrica y que se mantiene al menos 6-10 segundos. Dicha relajación es un proceso activo, que se inicia con la estimulación a nivel orofaríngeo mediante las aferencias vagales hacia el núcleo solitario que, posteriormente enviarán una señal a través del núcleo motor del nervio vago hacia las motoneuronas del EEI para que se produzca su relajación.(23) A su vez, la relajación o inhibición del esfínter diafragmático también se produce al iniciarse la deglución y por la distensión del cuerpo esofágico. Pero esta inhibición no suele ser completa como en el caso del EEI, ya que, si durante la deglución el

sujeto inspira, dicha relajación puede verse interrumpida. Finalmente, dicha relajación finaliza al recibir la señal de la onda peristáltica en curso que se aproxima a nivel de la UEG volviendo el EEII a la presión basal previa.(23)(24)

## 1.2 SÍNTOMAS ESOFÁGICOS

Las principales manifestaciones clínicas o síntomas que refieren los pacientes y que nos orientan hacia una patología de origen esofágico son la disfagia, dolor torácico, pirosis y regurgitación.

### Disfagia

La disfagia se define como la sensación de dificultad al paso del alimento tras la ingesta de sustancias sólidas o líquidas.

Para su correcta tipificación, es imprescindible una buena anamnesis. Esta nos servirá para distinguir una disfagia de una odinofagia o sensación de cuerpo extraño a nivel faríngeo. También debe diferenciarse de la sensación no dolorosa de globo o nudo a nivel retroesternal que no se relaciona con la deglución. Además, con un correcto interrogatorio al paciente deberíamos poder diferenciar la disfagia de origen orofaríngeo de la de origen esofágico. Este diagnóstico diferencial es importante porque la causa de ambos tipos de disfagia se produce por patologías totalmente diferentes. Generalmente la disfagia alta o orofaríngea se produce inmediatamente después de la deglución, se asocia a atragantamiento o tos, en ocasiones con regurgitación nasal del líquido, y el paciente la suele localizar a nivel del cuello. En el caso de la disfagia baja o esofágica la molestia y dolor la refieren tras el paso del bolo a través del cuerpo esofágico, y se localiza a nivel retroesternal. Este síntoma además puede estar asociado a regurgitación o dolor torácico. La disfagia orofaríngea suele estar más asociada a la ingesta de líquidos que de sólidos, mientras que la disfagia esofágica suele ser más a sólidos aunque también puede ser a líquidos.

Cuando un paciente refiere disfagia debemos pensar en que esta puede ser la manifestación clínica de una obstrucción mecánica o de una posible patología motora esofágica. En el diagnóstico diferencial de las causas obstructivas, la más grave y que debe descartarse en primera instancia, sobre todo cuando se acompaña de signos de alarma (anorexia, pérdida de peso...) es la obstrucción de causa neoplásica donde se incluyen las distintas estirpes de carcinoma

esofágico y las compresiones extrínsecas (linfoma). Existen también causas benignas de obstrucciones mecánicas como lo son las estenosis pépticas, el anillo de Schatzki, estenosis postcáusticos o las complicaciones postquirúrgicas (estenosis en anastomosis o postfunduplicatura de Nissen). En lo referente a la disfagia de origen no obstructivo o por trastorno motor esofágico, el diagnóstico diferencial se debe realizar entre la acalasia, el espasmo esofágico difuso, la peristalsis ausente, el esófago hipercontráctil y la obstrucción funcional al flujo a través de la UEG.

Por último, debemos tener en cuenta una patología con una incidencia en aumento, como es la esofagitis eosinofílica, en la que la mucosa se encuentra infiltrada por eosinófilos, pudiendo producir estenosis, pero también un trastorno de la motilidad esofágica secundaria a dicho infiltrado eosinofílico en la pared esofágica. (25)(26)(27)

#### *Valoración de la gravedad de la disfagia*

Otro punto que debemos tener en cuenta es la gravedad o severidad de la clínica, principalmente la disfagia, referida por el paciente. En ese sentido, a nivel internacional y desde hace muchos años, se utiliza una escala de gradación de síntomas como patrón oro en pacientes con acalasia. Se trata de la escala de Eckardt (28) donde se evalúan 4 parámetros en escala de 0 a 3 según su gravedad, hasta un máximo de 12 (Tabla 1). Esta escala está actualmente en reevaluación y validación para su uso en la clínica, investigación y uso en otros idiomas o patologías esofágicas si bien sigue siendo la más usada en las unidades de motilidad digestiva.(29) (30)

Score	Dysphagia	Regurgitation	Retrosternal pain	Weight loss (kg)
0	None	None	None	None
1	Occasional	Occasional	Occasional	<5
2	Daily	Daily	Daily	5-10
3	Each meal	Each meal	Each meal	>10

Tabla 1

## Pirosis

Otro síntoma claramente sugestivo de patología esofágica y que hace sospechar en la presencia de reflujo gastroesofágico es la pirosis. Se define como la sensación de ardor o quemazón a nivel retroesternal o epigástrico. Suele presentarse de manera más común en el período postprandial o durante el descanso nocturno, cuando el paciente está en decúbito supino. Puede acompañarse de otros síntomas como la regurgitación de líquido ácido o con la sensación de acidez en la cavidad oral.

En este caso también es necesaria una buena anamnesis para diferenciarla de otros síntomas, ya que en muchos casos los pacientes refieren como pirosis lo que en realidad es disconfort o molestia epigástrica.

Ante la presencia de pirosis, lo primero a descartar es la enfermedad por reflujo gastroesofágico, siendo esta su causante principal. Pero deben tenerse en cuenta otras enfermedades en las que la pirosis también está presente como son la esofagitis eosinofílica, la acalasia, espasmo esofágico o más raramente la enfermedad coronaria o la pericarditis. (31)

## Dolor torácico

El dolor torácico es otro síntoma muy común, pero que también está presente en otras muchas patologías extra esofágicas, principalmente en aquellas de origen cardíaco, pero también en patología mediastínica, respiratoria o osteomuscular. Debido a la inervación sensitiva de los órganos intratorácicos, diferenciar el origen del dolor torácico por sus características es difícil en muchos casos. Un hecho que nos podría orientar hacia el origen esofágico del dolor podría ser la aparición de este durante la ingesta, o por el contrario en reposo cuando el paciente está en decúbito supino. Aun así, ante la presencia de dolor torácico la primera causa a descartar es la cardíaca y tras esto iniciar si hay sospecha, el diagnóstico de una posible causa esofágica. De entre las posibles causas de origen esofágico, hay que tener en cuenta que dolor torácico no cardíaco puede ser secundario a una ERGE, trastornos motores

esofágicos o tratarse de dolor torácico funcional, siendo el reflujo la causa más común. Pero hay que tener en cuenta que el hallazgo de esofagitis por reflujo es algo inusual en estos pacientes por lo que es necesaria la realización de una pHmetría de 24 horas para completar su estudio. Según las series, la pHmetría puede ser patológica para reflujo hasta en la mitad de los pacientes con dolor torácico no cardíaco.(32) Pero se ha propuesto otra estrategia diagnóstica en estos pacientes, consistente en realizar una prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones, siendo una opción aún en estudio pendiente de validación. (33) Finalmente, si se descarta la ERGE como origen del dolor debe completarse el estudio mediante manometría esofágica para descartar un trastorno motor esofágico, siendo estos muy poco frecuentes en estos pacientes y de entre ellos el hallazgo más común es el "esófago en cascanueces" (según clasificaciones diagnósticas previas). (32)

Otro síntoma que se debe diferenciar del dolor torácico y la disfagia es el llamado "globo" esofágico, muchas veces, no distinguible por los pacientes. Se define como la sensación no dolorosa de bulto o ocupación/presión a nivel retroesternal. Muchas veces estos pacientes refieren también dificultad a la deglución a nivel alto. Sin embargo, el globo habitualmente no interfiere con la ingesta y muchas veces mejora con la misma. (31)(34)

### Regurgitación

Se define como la percepción o el paso real de contenido líquido o sólido de la cavidad gástrica hasta la hipofaringe o la cavidad oral. Asociado a la pirosis, nos orienta hacia la presencia de ERGE. Junto con la presencia de disfagia, debemos sospechar un proceso obstructivo (estructural o motor) esofágico. Debe diferenciarse del vómito y de la rumiación.

### 1.3 TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS

Como se ha descrito anteriormente, existen dos zonas del esófago bien diferenciadas tanto a nivel anatómico como fisiológico. Son el esófago proximal (de musculatura estriada) y el distal (de musculatura lisa). Estas dos zonas por lo tanto tienen patologías totalmente diferenciadas en cuanto a su clínica, diagnóstico y tratamiento. En el presente trabajo se ha limitado el estudio a la patología motora esofágica propiamente dicha, es decir, se ha excluido la patología orofaríngea que se asocia a disfagia alta y que tiene una etiología y tratamiento específicos diferentes.

Existen múltiples clasificaciones de los trastornos motores esofágicos.

pero desde los años 80 las clasificaciones mas utilizadas son las que se basan en criterios manométricos, ya que son las que nos permiten diferenciar con mayor precisión las diferentes alteraciones motoras productoras de síntomas esofágicos. Desde la aparición de la manometría esofágica de alta resolución se formó un grupo internacional que de forma regular revisa los criterios diagnósticos de los trastornos motores esofágicos en función de las nuevas publicaciones científicas que se van produciendo. En la actualidad se esta en la tercera versión de estos criterios, denominados criterios de Chicago 3.0 (2).

(35)

Así los TME se clasifican en trastornos con falta de relajación del EEI, trastornos mayores de la motilidad y trastornos menores de la motilidad esofágica.

### 1.3.1 Trastornos por falta de relajación del EEI

Dentro de este grupo se incluyen la acalasia y la obstrucción funcional de la UEG.

- La acalasia es el trastorno motor esofágico más estudiado y conocido. Se define por la falta de relajación del EEI y la ausencia de ondas peristálticas contráctiles en respuesta a la deglución. Existen la acalasia primaria o idiopática y la secundaria (enfermedad de Chagas, gastroenteritis eosinofílica, MEN tipo II, neurofibromatosis, sarcoidosis, amiloidosis, pseudoobstrucción neuropática intestinal) y también la pseudoacalasia. En esta última entidad la falta de relajación del EEI es debida normalmente a una obstrucción extrínseca a ese nivel (tumoración a nivel de UEG o quistes o tumoraciones extraluminales). En estadios avanzados de la enfermedad se produce la dilatación del cuerpo esofágico, que acaba reteniendo contenido alimentario en su luz, produciendo en consecuencia una maceración de la mucosa esofágica y una intensa contracción del EII. Respecto a su fisiopatología, se ha evidenciado un infiltrado inflamatorio a nivel intramural del plexo mientérico que acaba produciendo la pérdida de neuronas a dicho nivel. En su etiología se ha propuesto una causa viral que inicia la lesión inflamatoria inicial y que en individuos predispuestos genéticamente acaba produciendo la degeneración y destrucción de las células gangliónicas mientéricas inhibitorias, así como lesiones degenerativas en los nervios vagales y el núcleo motor dorsal (36)(37). (Imagen 4). Los síntomas principales de la acalasia son la disfagia y en menor frecuencia el dolor torácico y la regurgitación. En estadios avanzados se puede producir en consecuencia a la disfagia pérdida de peso.

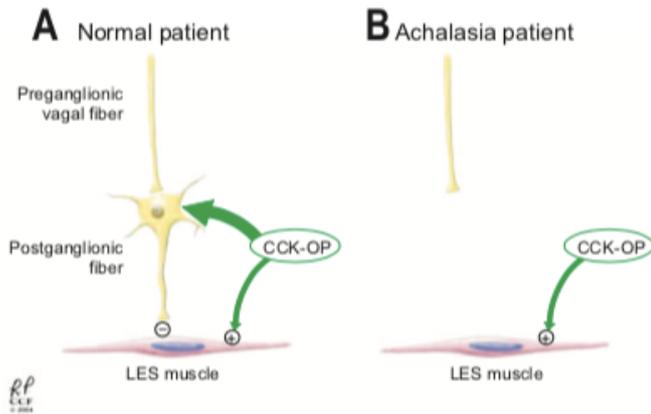


Imagen 4

Según los criterios de Chicago la acalasia se define como una falta de relajación del EEI (medida con IRP >15 mmHg) y se subclasifica en 3 subtipos en función de la actividad motora del cuerpo esofágico:

- Acalasia tipo 1 o clásica: el 100% peristalsis es fallida o ausente
  - Acalasia tipo 2: con 100% de peristalsis fallidas y con >20% de presurizaciones panesofágicas en respuesta a la deglución
  - Acalasia tipo 3 o espástica: donde no hay peristalsis normal, se evidencian contracciones prematuras o espásticas (con DCI >450 mmHg.s.cm) en >20% de las degluciones.
- Obstrucción funcional de la UEG: se define como la falta de relajación del EEI (medida con IRP >15 mmHg) y con preservación de la actividad del cuerpo esofágico. La obstrucción funcional a través de la UEG es una patología que engloba a un grupo heterogéneo de pacientes: desde aquellos pacientes con disfagia que presentan un fenotipo incompleto de acalasia hasta aquellos que presentan una obstrucción mecánica o estructural probablemente no detectada. Este último grupo puede estar formado por pacientes con hernia hiatal o pacientes con esofagitis eosinofílica. Por este motivo, en la evaluación de todos estos pacientes se debe incluir la realización de una gastroscopia con la toma de biopsias y pruebas de imagen, para excluir causas inflamatorias o

malignas de dicha obstrucción (38). Según algunas series publicadas, casi el 40% de los pacientes con diagnóstico de obstrucción funcional de la UEG presentarán en su evolución la resolución espontánea de los síntomas o una clínica intermitente. Además, la mitad de estos pacientes no recibirá tratamiento específico para dicha obstrucción por este mismo motivo. Pero según algún trabajo publicado, los tratamientos invasivos, como lo son la inyección de toxina botulínica, la dilatación neumática o la reversión de una funduplicatura, presentan buenos resultados clínicos en grupos de pacientes seleccionados. (39) .

### **1.3.2 Trastornos mayores de la motilidad esofágica**

- Peristalsis ausente

Se define como la relajación normal de la UEG (IRP normal) con un 100% de peristalsis ausente. También cumplen criterios de ondas fallidas aquellas contracciones prematuras con un DCI menos 450 mmHg·s·cm.

Clásicamente este diagnóstico se ha asociado a la presencia concomitante de patología miopática, especialmente con la esclerosis sistémica, donde se produce un trastorno motor generalizado caracterizado por la aperistalsis.

(40)

- Espasmo esofágico distal

Según la última clasificación de Chicago, se define con la presencia de una relajación intacta del EEI (IRP <15 mmHg) y que al menos el 20% de las ondas contráctiles sean prematuras (DL <4,5 seg) y de una amplitud normal (DCI >450 mmHg·s·cm)(2). Puede presentarse con ondas peristálticas normales o hipertensivas. En este caso la alteración de la inervación inhibitoria produce una alteración en la inhibición deglutoria, produciéndose ondas simultáneas no peristálticas en la zona de musculatura lisa. Respecto a su etiología, se cree que existe una degeneración neuronal parcheada localizada y/o difusa, no localizada en los en los cuerpos celulares presentando en consecuencia una síntesis alterada del NO endógeno (41).

Su síntoma principal es la disfagia además del dolor torácico. Este último suele estar asociado con mayor frecuencia a aquellos pacientes que presentan ondas hipertensivas y de mayor duración. (16).

- Esófago hipercontráctil

Los criterios diagnósticos actuales para el diagnóstico de esófago hipercontráctil son la presencia de al menos dos degluciones de amplitud elevada ( $DCI > 8000 \text{ mmH} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}$ )(2). Se cree que su fisiopatología está basada en el aumento de actividad de la inervación excitatoria o de la hiperreactividad de la musculatura lisa en respuesta a la estimulación excitatoria, que provocan la aparición de unas contracciones esofágicas de gran amplitud. Además, se ha visto como en respuesta al estrés producido a nivel del sistema nervioso central también se pueden producir contracciones hipertensivas a nivel esofágico. En estas entidades el período de latencia, la inhibición deglutoria y la peristalsis están preservadas por lo que se cree que las vías inhibitorias están preservadas(25). Los pacientes suelen referir disfagia y dolor torácico.

### **1.3.3 Trastornos menores de la motilidad esofágica**

- Peristalsis esofágica ineficaz

Los criterios diagnósticos por manometría esofágica de alta resolución son la presencia de ondas peristálticas inefectivas en más del 50% de las degluciones. (42) Dichas ondas inefectivas pueden ser ausentes o débiles ( $DCI < 450 \text{ mmHg} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}$ )(2) y se traducen en un aclaramiento incompleto o ineficaz del bolo ingerido. (43). Estas alteraciones se producen como consecuencia de una actividad excitatoria colinérgica deficiente y/o por una disminución en la fuerza contráctil de la musculatura circular. Su etiología puede ser idiopática o secundaria al uso de fármacos con efectos anticolinérgicos, por enfermedades del colágeno como el escleroderma o por infiltración como en la amiloidosis.(16)(44) No queda claro además el papel de la inflamación a

este nivel como en el caso de la esofagitis. Se ha visto que podría influir en la liberación de ACh y dañar la fuerza contráctil muscular a este nivel. Suele asociarse a un transporte del bolo o a un aclaramiento del reflujo esofágico deficiente. La sintomatología de estos pacientes puede incluir la disfagia, pero principalmente presentan síntomas relacionados con el reflujo como la pirosis (31).

- Peristalsis fragmentada

En la última clasificación de Chicago se estableció esta última entidad que viene definida como la presencia de más del 50% de contracciones fragmentadas con amplitud conservada ( $DCI > 450 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$ ) medidas en contorno isobárico de 20 mmHg (2). En esta última clasificación se eliminaron los defectos peristálticos pequeños, de 2 cm, debido a su escasa relevancia clínica y a que están presentes de manera frecuente en individuos sanos. (45) (46). En cambio, los defectos largos, de 5 cm, son los que se definen como peristalsis fragmentada debido a su implicación clínica (47). Se ha visto como se traducen en un aclaramiento incompleto del bolo en el 100% de estos defectos peristálticos largos, contra el 16% en el caso de los defectos peristálticos cortos (2cm) (43)(48)(49) . Los pacientes refieren normalmente clínica relacionada con el reflujo. (44)(47)

## 1.4 DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS

Los principales síntomas que nos hacen sospechar de patología esofágica son la disfagia a sólidos y líquidos, la pirosis, la regurgitación y el dolor torácico.

En el caso de los trastornos motores esofágicos, el principal síntoma a estudiar serán la disfagia y el dolor torácico. Cuando nos encontramos ante un paciente que presenta estos síntomas, en el algoritmo diagnóstico que debemos seguir, siempre deberá descartarse una causa obstructiva estructural. Para ello, tras una anamnesis y exploración física minuciosa, haciendo especial hincapié en una completa exploración neurológica, cuidadosa palpación de las cadenas ganglionares cervicales, así como exploración cutánea y articular en caso de sospecha de posible enfermedad sistémica, se deberá de valorar la realización de exploraciones complementarias.

Las exploraciones complementarias que se utilizan se podrían clasificar en dos grandes grupos: técnicas de imagen o anatomopatológicas y técnicas funcionales o fisiopatológicas y se utilizarán unas, otras o ambas para el estudio de los pacientes con síntomas esofágicos.

Dentro de las técnicas de imagen están la radiología baritada, la endoscopia digestiva alta, la ultrasonografía endoscópica y la videofluoroscopia de deglución.

Por otro lado, están todas las técnicas que realizan una exploración funcional del esófago como son la manometría esofágica convencional, la manometría esofágica de alta resolución con o sin impedancia, la pHmetría y la pHimpedanciometría de 24 horas.

Ante un paciente con sospecha de enfermedad esofágica el primer paso a seguir será el de la realización de una prueba diagnóstica de imagen.

Clásicamente se usaba la radiología baritada, técnica que permite observar la distensibilidad y la motilidad del esófago. Pero en la actualidad esta técnica ha sido claramente sustituida por la endoscopia digestiva alta. Esta técnica tiene la

clara ventaja de no irradiar al paciente a la vez que permite visualizar directamente el tracto digestivo alto y en caso necesario realizar la toma de muestras histológicas.

Si la técnica de imagen no nos demuestra ninguna lesión que justifique los síntomas, el siguiente paso a seguir será el de realizar una exploración funcional del esófago, siendo la manometría esofágica la técnica de elección, ya que nos permite detectar y cuantificar las alteraciones contráctiles del esófago y establecer el diagnóstico de trastornos motores esofágicos., .

En la ME se realiza el registro simultáneo de las variaciones de presión intraluminal o contracción del esófago, obteniendo información acerca de la amplitud y duración de las mismas, evaluando la actividad neuromuscular.

En la actualidad existen dos tipos o sistemas diferentes para la realización de manometría esofágica: Con la técnica convencional se registra la presión mediante una sonda con un número limitado de puntos de registro, con los que se obtienen trazados lineales de la presión en cada transductor. La manometría de alta resolución consiste en la medición de la presión mediante sondas que incorporan un gran número de puntos de registro (generalmente entre 24 y 36), con los que se generan mapas tridimensionales topográficos de las presiones a lo largo de todo el esófago (50). Con ambas técnicas las presiones se pueden obtener utilizando sistemas de perfusión continua de agua o mediante sensores sólidos de presión. En ambas técnicas la señal de presión es transformada en una señal eléctrica y esta es transmitida y procesada por un ordenador para su estudio e interpretación. (51)

### 1.4.1 Manometría convencional

La captación o medición de las variaciones de presiones esofágicas se realiza mediante una sonda que presenta un número limitado de puntos de registro. Generalmente se realiza utilizando sistemas de perfusión, mediante sondas que tienen varios orificios laterales, dispuestos de forma radial a lo largo de la sonda, aunque también puede realizarse a través de una sonda con transductores sólidos. En el caso de la sonda de perfusión, a través de sus orificios se produce una perfusión continua de agua destilada a bajo flujo mediante una bomba de infusión hidroneumocapilar, hasta un transductor que se encuentra en el extremo proximal de la sonda donde la señal de presión se transforma en una señal eléctrica. Existen diferentes tipos de sonda en el mercado de diferentes materiales, con un diámetro interno de entre 0,8 y 1 mm y un número mínimo de 3 orificios. La sonda está marcada en cada cm y se debe conocer a que distancia se encuentran los puntos de registro.

La sonda se coloca vía nasal u oral hasta su paso a la cavidad gástrica. Posteriormente se coloca al paciente en decúbito dorsal. Con la ME convencional, debido a que presenta un número limitado de puntos de registro, se suelen estudiar por separado 3 zonas funcionales del esófago: la faringe y el esfínter esofágico superior (EES), el cuerpo esofágico, y el EEI. Se inicia el registro cuando todos los orificios del catéter se encuentran localizados en el estómago. A partir de aquí se va realizando la retirada del catéter a través de la unión esofagogástrica para localizar y valorar el EEI. Para ello se puede realizar una retirada rápida (1-2cm/seg) hasta que 4 sensores radiales penetran en el cuerpo esofágico para la correcta valoración de la presión basal en reposo. Para mejorar la fiabilidad del registro este suele repetirse con una segunda retirada rápida tras la reintroducción de la sonda en estómago. También se puede realizar una retirada lenta, retirando 1 cm parando en cada ciclo respiratorio. Con esta última técnica se puede valorar la respuesta del EEI a la deglución, pidiéndole al paciente que degluta pequeños bolos de agua (generalmente 5 ml) a intervalos de más de 20-30 segundos. Posteriormente y con la sonda situada en el cuerpo esofágico (2-3 cm por encima del EEI) se realizan otras 10 degluciones de 5 ml de agua, separadas 20-30 seg entre ellas

para valorar la duración, amplitud y velocidad de propagación de las ondas peristálticas deglutorias. Tras esto se retira el catéter hasta localizar el EES y la faringe, y se valora su presión basal, así como la respuesta deglutoria con varias degluciones adicionales de agua.

Esta técnica tiene diversos inconvenientes. El registro se realiza con un número limitado de sensores que están relativamente separados, por lo que se puede perder información de los cambios de presión que se producen entre ellos. Además, durante cada deglución, por los movimientos faríngeos, la sonda se mueve cranealmente, por lo que se modifica el punto de registro, lo que puede tener gran relevancia sobre todo a nivel del EEI. Además, en la mayoría de sondas el número limitado de puntos de registro no permite registrar simultáneamente la actividad en los diferentes segmentos del esófago, por lo que resulta difícil detectar artefactos inducidos por degluciones no deseadas, o valorar la coordinación entre los diferentes segmentos del esófago. Además, esto implica también la retirada y reintroducción de la sonda en repetidas ocasiones con las molestias que ello conlleva al paciente. Debido a su dificultad, esta técnica requiere de un período prolongado de aprendizaje, y es operador dependiente, por lo que es más difícil de estandarizar la metodología y los valores de normalidad entre diferentes investigadores.

#### **1.4.2 Manometría de alta resolución**

En el caso de la ME de alta resolución el registro de presiones esofágicas se realiza mediante una sonda provista de entre 24 y 36 canales que captan la presión. Se pueden utilizar canales con perfusión de agua similar a los descritos antes, o microtransductores en estado sólido que captan la presión en su circunferencia, separados por uno o dos cm cada uno. Esto nos permite el registro simultáneo de la actividad desde el EES y cuerpo esofágico hasta el EEI y la cavidad gástrica, sin necesidad de movilizar la sonda una vez colocada correctamente. Esta sonda está conectada a un sistema informático que interpreta las señales eléctricas y las transforma en un mapa topográfico de presiones con una escala en color que se registra en tiempo real, lo que

permite la visualización simultánea de la actividad contráctil a lo largo de todo el esófago. (52)(53)

Procedimiento: en posición sentado se coloca la sonda a través del orificio nasal y se introduce hasta que tenemos localizado por el monitor, primero la zona de alta presión del EES y hasta visualizar la zona de alta presión correspondiente a la unión esofagogástrica, que se debe sobrepasar quedando al menos 2 o 3 sensores de la sonda en cavidad gástrica. Para asegurar el correcto posicionamiento de la sonda, se pide al paciente que realice varias inspiraciones profundas, con lo que identificaremos el punto de inversión respiratorio que corresponde al diafragma. Una vez colocada la sonda se visualizará de manera simultánea en la parte superior de la pantalla el EES, todo el cuerpo esofágico y en la parte inferior la unión esofagogástrica y el inicio del estómago. Tras el registro basal de unos 30 segundos o 3 movimientos respiratorios completos en reposo, donde se valoran las presiones basales de los diferentes segmentos del esófago, se realizan 10 degluciones de 5 ml de agua a temperatura ambiente, separadas 20-30 segundos entre cada deglución en posición de decúbito supino. En la manometría de alta resolución se evalúan los siguientes parámetros:

- La morfología y la presión basal de ambos esfínteres y de la UEG. (Imagen 5)
- La relajación de la UEG en respuesta a la deglución, como la presión de relajación integrada del EEI.
- Las características de la onda contráctil de acuerdo a los siguientes parámetros: el punto de deceleración contráctil, la integral contráctil distal, la velocidad del frente contráctil, la distancia de latencia y los defectos peristálticos en cada onda contráctil producida en cada deglución. (Imagen 6)
- La respuesta a la deglución de la unión faringoesofágica de acuerdo a los siguientes parámetros: contracción faríngea, relajación del esfínter esofágico superior, coordinación faringoesofágica, y signos indirectos de penetración como la tos en respuesta a la deglución. (50)(53) (54) (55).(56)

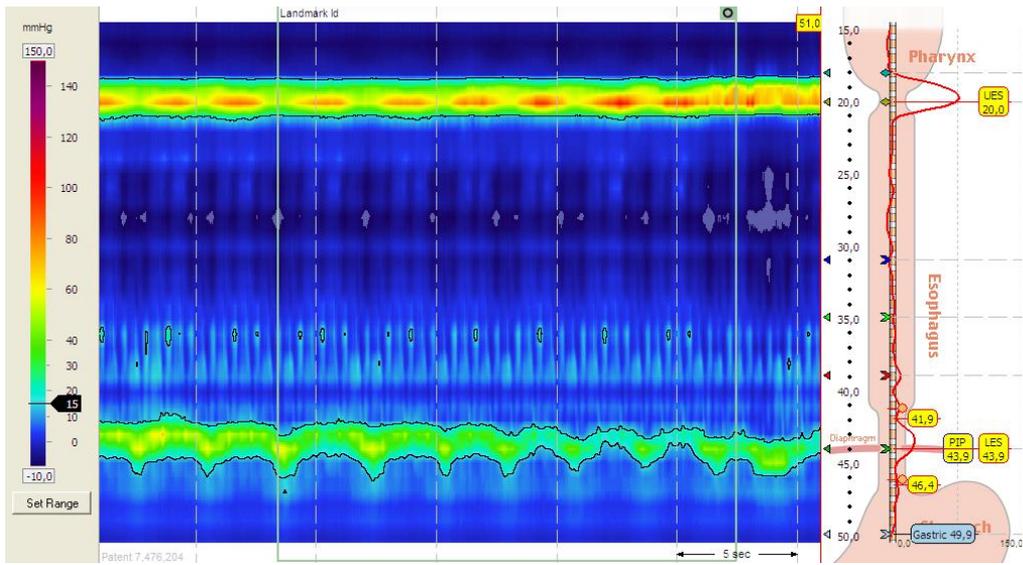


Imagen 5

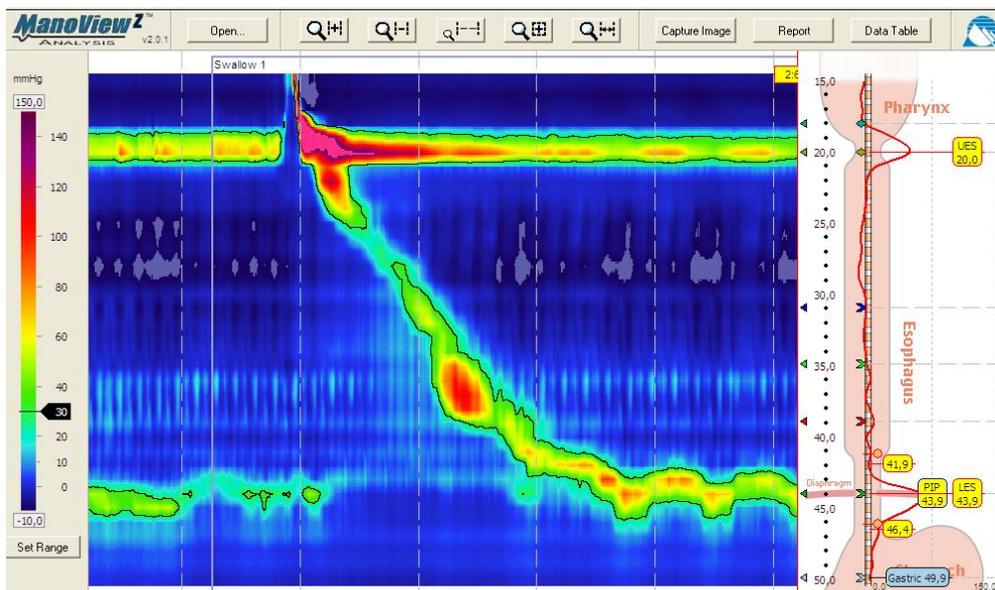


Imagen 6

### **1.4.3 Clasificación de Chicago para el diagnóstico de los trastornos motores esofágicos**

Con la implementación en la práctica clínica de la manometría esofágica de alta resolución y la gran cantidad de información nueva que aportó, tanto en lo referente a la evaluación morfológica de los esfínteres, la UEG y las ondas peristálticas, como con las medidas y valoraciones tan precisas que se podían realizar, surgió la necesidad de reevaluar los diagnósticos manométricos que clásicamente se habían realizado mediante manometría convencional. Así pues, en 2010, una reunión de expertos internacionales, que tenían como base el resultado del análisis de los patrones topográficos obtenidos de la manometría de alta resolución de 400 pacientes y 75 sujetos sanos, establecieron los primeros criterios diagnósticos de los trastornos motores esofágicos para la manometría esofágica de alta resolución, llamados Criterios de Chicago (1).

En el análisis de estos 475 estudios este grupo obtuvo dos grandes ventajas frente a los estudios manométricos convencionales: la facilidad para delimitar y definir las características contráctiles y morfológicas de las ondas deglutorias a lo largo de todo el esófago y la facilidad para distinguir entre presurizaciones esofágicas compartimentalizadas y contracciones esofágicas rápidamente propagadas. Con esas aportaciones, en esta primera clasificación se propuso el diagnóstico de nuevos trastornos motores esofágicos como la obstrucción funcional y diferentes subtipos de esófago en cascanueces o espástico.

**TABLE 1****Esophageal Motility Classification on the Basis of Pressure Topography Criteria**

<b>The Chicago Classification of Esophageal Motility</b>
<p>Normal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFV &lt;8 cm/s in &gt;90% of swallows</li> <li>• DCI &lt;5000mm Hgs cm</li> <li>• Normal EGJ pressure (10–35mm Hg) and deglutitive relaxation (eSleeve 3-s nadir &lt;15mm Hg)</li> </ul>
<p>Peristaltic dysfunction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: <math>\geq 3</math> and &lt;7 swallows with either failed peristalsis or a <math>\geq 2</math>-cm defect in the 30-mm Hg isobaric contour of the distal esophageal segment</li> <li>• Severe: <math>\geq 7</math> swallows with either failed peristalsis or a <math>\geq 2</math>-cm defect in the 30mm Hg isobaric contour of the distal esophageal segment</li> </ul>
<p>Aperistalsis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No continuous pressure domain above an isobaric contour of 30mm Hg in the distal esophageal segment in any swallow <ul style="list-style-type: none"> <li>– Scleroderma pattern: no continuous pressure domain above an isobaric contour of 30mm Hg in the distal esophageal segment in any swallow and a mean LES pressure &lt;10mm Hg</li> </ul> </li> </ul>
<p>Hypertensive peristalsis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFV &lt;8 cm/s in &gt;90% of swallows</li> <li>• Mean DCI: &gt;5000mm Hgs cm <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nutcracker: mean DCI &gt;5000 and &lt;8000mm Hgs cm</li> <li>– Segmental Nutcracker: mean DCI &gt;5000 with only one segmental focus of hypertensive contraction (&gt;180mm Hg)</li> <li>– Spastic Nutcracker: mean DCI &gt; 8000mm Hgs cm</li> <li>– Nutcracker LES: mean DCI &gt;5000mm Hgs cm with the focus of hypertensive contraction (&gt;180mm Hg) limited to the LES after-contraction.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Rapidly propagated pressurization</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFV &gt;8 cm/s in <math>\geq 20\%</math> of swallows <ul style="list-style-type: none"> <li>– Spasm (increased PFV attributable to rapid contractile wavefront)</li> <li>– Compartmentalized pressurization (increased PFV attributable to distal compartmentalized esophageal pressurization)</li> </ul> </li> </ul>
<p>Abnormal LES tone (end expiratory)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotensive: mean &lt;10mm Hg with normal peristaltic function</li> <li>• Hypertensive: mean &gt;35mm Hg with normal peristaltic function and EGJ relaxation</li> </ul>
<p>Achalasia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impaired deglutitive EGJ relaxation</li> <li>• Aperistalsis <ul style="list-style-type: none"> <li>– Classic: aperistalsis or pan-esophageal pressurization with no identifiable segmental contractile activity with all swallows</li> <li>– Vigorous: with distal spasm</li> </ul> </li> </ul>
<p>Functional obstruction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impaired deglutitive EGJ relaxation <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mild: PFV &lt;8 cm/s in &gt;90% of swallows with a mild elevation (15 to 30mm Hg) of distal esophageal pressurization</li> <li>– Severe: PFV &gt;8 cm/s in <math>\geq 20\%</math> of swallows with compartmentalized pressurization</li> </ul> </li> </ul>

Table 2

No obstante, esta clasificación ha estado en constante evolución y reevaluación a medida que nuevos estudios y publicaciones han ido aportando más información acerca de los parámetros evaluados y su aplicación clínica.

En una segunda versión de dicha clasificación se incluyeron nuevas métricas y se modificaron los diagnósticos para intentar distinguir claramente aquellos hallazgos presentes en las patologías motoras mayores de aquellas alteraciones que nunca presentan los sujetos sanos (57). Una de las medidas que se incluyeron fue un parámetro para medir de forma objetiva la relajación de la UEG, la IRP (integral de relajación de la presión) una medida compleja cuyo valor de normalidad se estableció en 15 mmHg. (55)(58) (59) Esta medida sirvió entonces para definir dos patologías con fallo en la relajación de la UEG a la deglución, la acalasia y la obstrucción al flujo de la UEG, esta última con ondas peristálticas preservadas. Se incluyeron también tres conceptos nuevos referentes a la propagación de la onda peristáltica, el punto de deceleración contráctil (CDP), la velocidad de propagación del frente contráctil (CFV) y la distancia de latencia (DL). Dichas medidas son tomadas en la zona esofágica de musculatura involuntaria y por lo tanto reflejan mejor los mecanismos de control peristálticos y el reflejo deglutivo inhibitorio. (60)(61) (62)(63) (64). Otro concepto que se incluyó en esta clasificación fue el de la descripción de la integridad de las ondas contráctiles. Se miden las roturas de las ondas peristálticas a contorno isobárico de 20 mmHg y se clasifican en cortas (2-5 cm) o largas (>5cm). Dichos defectos se relacionaron con un transporte incompleto del bolo deglutido. (45)(65)(66). Por último, se caracterizó el patrón de respuesta intrabolo, en el cuerpo esofágico, medido a contorno isobárico de 30 mmHg y que se corresponde con una presurización o compartimentalización de la onda peristáltica. (67)(68)(69)

Con todas estas nuevas medidas, cada deglución es caracterizada de manera individual según la integridad y el patrón de la contracción y el patrón de presión intrabolo, con todos parámetros resumidos en la siguiente tabla (Tabla 3).(57)

**Table 2** Esophageal pressure topography scoring of individual swallows

Integrity of contraction	
Intact contraction	20 mmHg isobaric contour without large or small break
Weak contraction	a) Large break in the 20 mmHg isobaric contour (>5 cm in length) b) Small break in the 20 mmHg isobaric contour (2–5 cm in length)
Failed peristalsis	Minimal (<3 cm) integrity of the 20 mmHg isobaric contour distal to the proximal pressure trough (P)
Contraction pattern (for intact or weak peristalsis with small breaks)	
Premature contraction	DL < 4.5 s
Hypercontractile	DCI > 8000 mmHg-s-cm
Rapid contraction	CFV > 9 cm s <sup>-1</sup>
Normal contraction	Not achieving any of the above diagnostic criteria
Intrabolus pressure pattern (30 mmHg isobaric contour)	
Panesophageal pressurization	Uniform pressurization extending from the UES to the EGJ
Compartmentalized esophageal pressurization	Pressurization extending from the contractile front to a sphincter
EGJ Pressurization	Pressurization restricted to zone between the LES and CD in conjunction with hiatus hernia
Normal pressurization	No bolus pressurization >30 mmHg

**Tabla 3**

Así con esta nueva definición de las medidas tomadas en el análisis de las degluciones se modificaron algunos diagnósticos (Tabla 4). Se subclasificó la acalasia en 3 subtipos, tres variantes con diferentes pronósticos según el tratamiento recibido, (70)(71)(72) y se catalogó un trastorno motor esofágico nuevo en el que se produce una obstrucción al flujo a través la de la UEG y las ondas peristálticas están intactas, distinto de la acalasia (68). Por otro lado, se revisaron los criterios para el diagnóstico del espasmo esofágico distal, en base a la latencia de la contractilidad distal (73). También se diferenció el esófago hipercontráctil (Jackhammer) de la peristalsis hipertensiva (esófago en cascanueces)(74). Y por último se añaden dos categorías en base al longitud y número de roturas que se producen en las ondas peristálticas (peristalsis débil con roturas grandes o pequeñas) y a la ausencia de peristalsis en algunas degluciones (peristalsis fallida frecuente). (65) Ambos grupos se asociaron con la presencia de un transporte incompleto o fallido del bolo determinado mediante HRIM. (75)

**Table 3** The Chicago classification of esophageal motility

Diagnosis	Diagnostic Criteria
<b>Achalasia</b>	
<b>Type I achalasia</b>	Classic achalasia: mean IRP > upper limit of normal, 100% failed peristalsis
<b>Type II achalasia</b>	Achalasia with esophageal compression: mean IRP > upper limit of normal, no normal peristalsis, panesophageal pressurization with $\geq 20\%$ of swallows
<b>Type III achalasia</b>	Mean IRP > upper limit of normal, no normal peristalsis, preserved fragments of distal peristalsis or premature (spastic) contractions with $\geq 20\%$ of swallows
<b>EGJ outflow obstruction</b>	Mean IRP > upper limit of normal, some instances of intact peristalsis or weak peristalsis with small breaks such that the criteria for achalasia are not met†
<b>Motility Disorders</b>	(Patterns not observed in normal individuals)
<b>Distal esophageal spasm</b>	Normal mean IRP, $\geq 20\%$ premature contractions
<b>Hypercontractile esophagus (Jackhammer esophagus)</b>	At least one swallow DCI > 8000 mmHg-s-cm with single peaked or multi-peaked contraction‡
<b>Absent peristalsis</b>	Normal mean IRP, 100% of swallows with failed peristalsis
<b>Peristaltic abnormalities</b>	(Defined by exceeding statistical limits of normal)
Weak peristalsis with large peristaltic defects	Mean IRP <15 mmHg and >20% swallows with large breaks in the 20 mmHg isobaric contour (>5 cm in length)
Weak peristalsis with small peristaltic defects	Mean IRP <15 mmHg and >30% swallows with small breaks in the 20 mmHg isobaric contour (2-5 cm in length)
Frequent failed peristalsis	>30%, but <100% of swallows with failed peristalsis
Rapid contractions with normal latency	Rapid contraction with $\geq 20\%$ of swallows, DL >4.5 s
Hypertensive peristalsis (Nutcracker esophagus)	Mean DCI > 5000 mmHg-s-cm, but not meeting criteria for hypercontractile esophagus
Normal	Not achieving any of the above diagnostic criteria

†Maybe a variant form of achalasia, indicative of wall stiffness consequent from an infiltrative disease, or manifestation of hiatal hernia in which case it can be sub typed to CD or LES. ‡The locus of the multi-peaked contraction can be in either of the distal two contractile segments or very rarely in the LES, but this is usually in the third contractile segment. May coexist with EGJ outflow obstruction.

**Tabla 4**

Actualmente disponemos de la tercera versión publicada en 2014 con una nueva reevaluación (2). En esta última versión se realiza un enfoque jerárquico y secuencial de los hallazgos manométricos para pasar a una clasificación más simplificada y con un mayor enfoque clínico. Así se obtienen tres grandes grupos diagnósticos, los trastornos con obstrucción al flujo de la UEG, trastornos mayores de la motilidad y trastornos menores de la motilidad. (Tabla 5)

**Table 4** The Chicago Classification of esophageal motility v3.0

Achalasia and EGJ outflow obstruction	Criteria
Type I achalasia (classic achalasia)	Elevated median IRP (>15 mmHg <sup>*</sup> ), 100% failed peristalsis (DCI <100 mmHg·s·cm) <i>Premature contractions with DCI values less than 450 mmHg·s·cm satisfy criteria for failed peristalsis</i>
Type II achalasia (with esophageal compression)	Elevated median IRP (>15 mmHg <sup>*</sup> ), 100% failed peristalsis, panesophageal pressurization with ≥20% of swallows <i>Contractions may be masked by esophageal pressurization and DCI should not be calculated</i>
Type III achalasia (spastic achalasia)	Elevated median IRP (>15 mmHg <sup>*</sup> ), no normal peristalsis, premature (spastic) contractions with DCI >450 mmHg·s·cm with ≥20% of swallows <i>May be mixed with panesophageal pressurization</i>
EGJ outflow obstruction	Elevated median IRP (>15 mmHg <sup>*</sup> ), sufficient evidence of peristalsis such that criteria for types I-III achalasia are not met <sup>†</sup>
Major disorders of peristalsis	(Not encountered in normal subjects)
Absent contractility	Normal median IRP, 100% failed peristalsis <i>Achalasia should be considered when IRP values are borderline and when there is evidence of esophageal pressurization</i> <i>Premature contractions with DCI values less than 450 mmHg·s·cm meet criteria for failed peristalsis</i>
Distal esophageal spasm	Normal median IRP, ≥20% premature contractions with DCI >450 mmHg·s·cm <sup>*</sup> . Some normal peristalsis may be present.
Hypercontractile esophagus (jackhammer)	At least two swallows with DCI >8000 mmHg·s·cm <sup>*</sup> , <sup>‡</sup> <i>Hypercontractility may involve, or even be localized to, the LES</i> (Characterized by contractile vigor and contraction pattern)
Minor disorders of peristalsis	
Ineffective esophageal motility (IEM)	≥50% ineffective swallows <i>Ineffective swallows can be failed or weak (DCI &lt;450 mmHg·s·cm)</i> <i>Multiple repetitive swallow assessment may be helpful in determining peristaltic reserve</i>
Fragmented peristalsis	≥50% fragmented contractions with DCI > 450 mmHg·s·cm
Normal esophageal motility	Not fulfilling any of the above classifications

\*Cutoff value dependent on the manometric hardware; this is the cutoff for the Sierra device. <sup>†</sup>Potential etiologies: early achalasia, mechanical obstruction, esophageal wall stiffness, or manifestation of hiatal hernia. <sup>‡</sup>Hypercontractile esophagus can be a manifestation of outflow obstruction as evident by instances in which it occurs in association with an IRP greater than the upper limit of normal.

**Tabla 5**

Los trastornos con obstrucción al flujo de la UEG se caracterizan por presentar una media de la presión de relajación integrada (IRP) por encima de la normalidad. Entre estos trastornos se encuentran la acalasia (subtipos I, II y III) y la obstrucción funcional al flujo de la UEG.

El grupo de los trastornos mayores de la motilidad lo forman: la peristalsis ausente, espasmo esofágico distal y el esófago hipercontráctil o jackhammer.

Por último, en el grupo de trastornos menores de la motilidad encontramos la motilidad esofágica ineficaz y la peristalsis fragmentada.

En esta última actualización se modifican ciertos parámetros de medida para simplificar el diagnóstico de los trastornos motores esofágicos, pero, además, esta última versión busca ser más selectiva y precisa ya que consigue correlacionar de manera más eficiente la presencia de síntomas esofágicos con el diagnóstico de trastornos motores mayores. (76)

Para ello se suprimen las medidas de la CFV (ya que concluyen que se base en una medida algo subjetiva como lo es CDP), se suprimen las roturas pequeñas de las ondas por su escasa correlación con la clínica y patología y las contracciones hipercontráctiles (definidas por una DCI 5000–8000 mmHg·s·cm). Se redefinen las contracciones fragmentadas (roturas largas en el contorno isobárico de 20mmHg) y la motilidad inefectiva. Con todo ello se construye un algoritmo diagnóstico jerárquico mucho más simplificado y con mayor utilidad clínica. (Tabla 6)

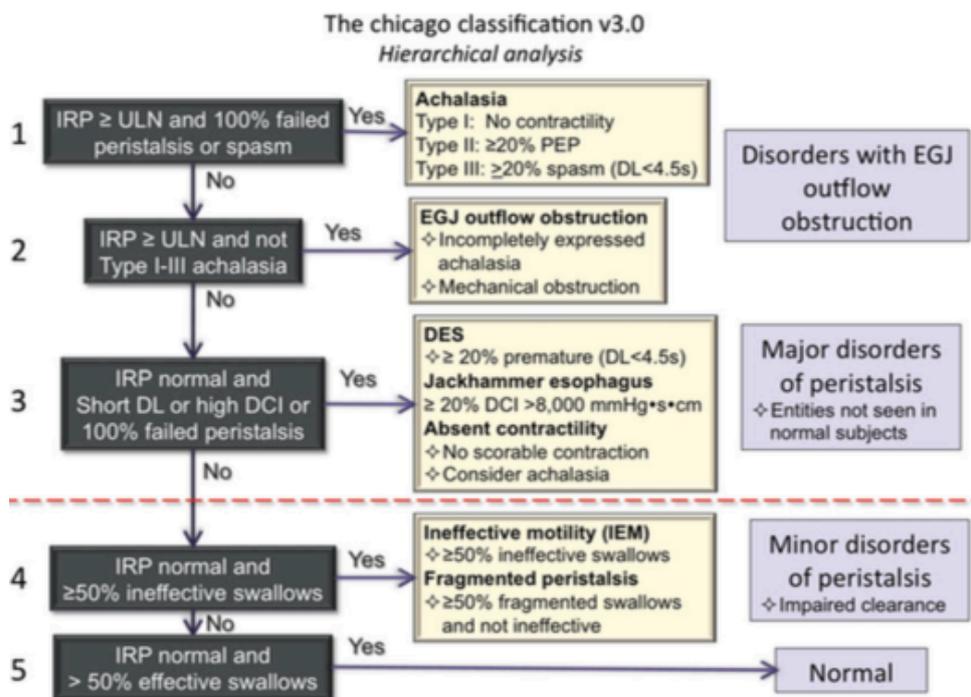


Tabla 6

#### 1.4.4 Manometría esofágica de alta resolución con impedancia

Se trata de un avance tecnológico de la manometría esofágica, donde además de realizar el registro de las presiones intraluminales esofágicas se registra la impedancia intraluminal, lo que permite valorar el tránsito del bolo transportado. La impedancia se define como la resistencia en un circuito de corriente alterna. Dicha resistencia es la producida por los iones que componen el contenido de la luz esofágica. Es decir, la impedancia está inversamente relacionada con la conductividad del medio que rodea dos electrodos. Para ello se ha modificado la sonda con microtransductores de la ME de alta resolución, alternando esos microtransductores de presión con electrodos de impedancia.

Esta señal es transmitida y transformada en una imagen sobrepuesta al mapa topográfico de presiones que nos ofrece la ME de alta resolución. De esta manera en tiempo real, podemos observar y correlacionar la actividad motora esofágica con el tránsito y vaciamiento del bolo ingerido.

Dadas estas características, la ME con impedancia resulta muy útil para el estudio del aclaramiento de los bolos ingeridos, de manera similar a los estudios de tránsitos esofágicos radiológicos. De hecho, estudios en sujetos sanos que combinan la impedancia con la videofluoroscopia han demostrado una concordancia en el 97% de las degluciones en la valoración del tránsito esofágico y su aclaramiento ( $r^2 = 0.79$ ,  $p < 0.0001$ ) (77) (78) con la ventaja de que en la impedancia no se produce la irradiación del paciente. Por lo tanto, la ME con impedancia resultará especialmente útil en aquellos pacientes con alteraciones en la ME de alta resolución inespecíficas o que no cumplan los criterios diagnósticos para un determinado trastorno motor esofágico. La información adicional que nos proporciona en estos trastornos límite nos podría ayudar a orientar su diagnóstico (79).

Otra utilidad también es en la valoración del éxito terapéutico en los pacientes con acalasia. En estos pacientes es muy importante valorar si el tratamiento ha resultado efectivo, eliminando la resistencia al transporte del bolo ingerido a través de la UEG (80) .

En el análisis de la impedancia valoraremos, para cada deglución, el tránsito del bolo ingerido, que se valorará como completo, o incompleto (48)(81) . Debido a su sensibilidad, la impedancia no permite distinguir entre un bolo de 1 ml o un bolo de 10 ml, por lo que no se pueden valorar porcentajes de retención del bolo ingerido (65) (82). En general se considera que el bolo aparece en el trazado de impedancia cuando se produce una caída de la impedancia superior al 50-60 % respecto al valor basal de registro, y el bolo desaparece del trazado cuando la impedancia regresa al valor previo (78).

Se han propuesto varias metodologías para la valoración del bolo ingerido. Tutuian et al en 2004, analizaron la impedancia en 43 voluntarios sanos y propusieron clasificar las degluciones por impedancia como: tránsito del bolo completo o incompleto (49). Para ello primero se debe tener claro cuando entra el bolo en la luz esofágica. Esto viene definido como la caída de al menos el 50% del valor basal de la impedancia. Así pues, el aclaramiento del bolo se define como el aumento de al menos el 50% respecto a la línea o valor basal de la impedancia, durante al menos 5 segundos. Se considera entonces que el aclaramiento completo del bolo se produce cuando se registra la entrada del bolo (caída de al menos el 50% de la impedancia respecto al basal en los sensores más proximales) y su salida completa (aumento de al menos el 50% del valor basal de la impedancia) en todos los sensores más distales. Así se considera el tránsito de bolo incompleto si no se detecta la salida del bolo (retorno a los valores basales de impedancia) en ninguno de los tres sensores distales de la impedancia.

Aunque mucho más recientemente, y tras la validación de varios estudios (43) (48) (83)(84), se ha consensuado la clasificación del aclaramiento del bolo en:

Aclaramiento de bolo completo si se produce el descenso de más del 50% desde la línea basal al valor inicial del punto de impedancia y el paso del bolo y descenso se observa a través de los sensores situados a 20, 15, 10 y 5 cm más distales. El aclaramiento del bolo se considerará incompleto entonces, cuando no se observa la salida (aumento de al menos el 50% de la impedancia respecto al registro basal de la impedancia) en los sensores más distales.

Según el análisis individual del aclaramiento del bolo en las 10 degluciones del

protocolo estándar, se considerará como tránsito normal cuando se produce el aclaramiento completo del bolo en más del 70% de las degluciones. El tránsito anormal estará definido entonces por el aclaramiento incompleto del bolo en al menos el 30% de las degluciones.

#### **1.4.5 Test de degluciones múltiples**

A pesar de todos los avances técnicos que suponen la HRM con o sin impedancia y de las constantes reevaluaciones de la clasificación diagnóstica de Chicago existen muchos pacientes que pese a presentar síntomas esofágicos no obtienen un diagnóstico manométrico. Una de las posibles explicaciones podría ser las condiciones en las que se realiza el protocolo estándar de manometría. El diagnóstico de los TME se basa en el análisis individual de 10 degluciones simples de 5 ml cada una, realizadas en decúbito supino a intervalos superiores a 20 segundos. Estas condiciones, establecidas para la realización de la manometría esofágica convencional, por sus características técnicas, no han cambiado en el protocolo actual con HRM. Son unas condiciones que están lejos de ser fisiológicas (posición) o de asemejarse a las degluciones que un paciente realiza habitualmente (consistencia y cantidad) y que son las que le causan síntomas.

En ese sentido, y ya con la manometría convencional, se intentaron probar nuevos test que intentaran imitar en la medida de lo posible la ingesta real del paciente. Algunos estudios han intentado simular la ingesta de sólidos, obteniendo resultados irregulares, ya que la consistencia del bolo ingerido (decidiendo que alimento administrar) es de difícil estandarización. Es difícil conseguir un alimento de uso diario que se pueda reproducir en cada laboratorio de motilidad en las mismas condiciones exactas a nivel internacional. Así mismo, se debe tener en cuenta que cada individuo realiza un número diferente de masticadas para un mismo alimento, quedando por lo tanto en diferente consistencia según el caso. (3). (4) (5). En otra línea de trabajo, también con la manometría convencional se propusieron los test de

degluciones múltiples. Estos test se basan en el reflejo inhibitorio que se produce al realizar degluciones múltiples (22), por lo que resultan útiles para valorar los mecanismos inhibitorios y excitatorios del esófago. La respuesta normal a una deglución múltiple es la de la inhibición completa de la actividad del cuerpo esofágico junto con la relajación del EEI mientras se realizan las degluciones múltiples. (6)(85). Tras la inhibición completa de la actividad del cuerpo esofágico, y al final de la última deglución, se produce una onda peristáltica posterior de gran amplitud que completa la limpieza de los posibles restos que pudieran quedar en el cuerpo esofágico junto con la contracción potente del EEI. (22)

Con la introducción de la manometría esofágica de alta resolución, se han desarrollado dos metodologías diferentes para estudiar las respuestas a las degluciones múltiples. Por un lado, está el test de degluciones múltiples en el que el paciente realiza 5 degluciones controladas de 2 ml. Este test permite valorar los mecanismos inhibitorios y excitatorios, y ha demostrado ser útil en la evaluación de la reserva peristáltica esofágica (6)(85)(86)(87)(88), definida como la aparición de una onda contráctil posterior de mayor amplitud que las ondas peristálticas que se producen en respuesta a degluciones aisladas de 5 ml. Este test puede ser especialmente útil en la valoración prequirúrgica de los pacientes con reflujo (89)(90), ya que la ausencia de reserva funcional contráctil se ha asociado al desarrollo de disfagia tras la funduplicatura.

El otro test consiste en la deglución rápida de 200 ml de agua de manera libre. Esto produce una sobrecarga acuosa sobre el esófago, y podría ser considerado como un test de provocación para evaluar la capacidad del esófago de manejar incrementos súbitos de volumen ingerido. Este test podría ser útil para evaluar procesos en los que haya obstrucción al flujo a través de la UEG. (89)(90)(91)(80)



## 2 HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis de trabajo es que la adición de un test de sobrecarga con 200 ml de agua al protocolo estándar de manometría esofágica de alta resolución, aumentará la precisión diagnóstica de la manometría y permitirá valorar la repercusión funcional, es decir, el transporte del bolo ingerido, en los trastornos motores esofágicos. Por ello, este sencillo test podría ser una herramienta útil en la indicación de tratamiento, y la evaluación de la respuesta al mismo, en los pacientes con trastornos de la motilidad esofágica en la práctica clínica diaria.



### 3 OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es el de desarrollar un protocolo de manometría esofágica que, mediante el uso de un test de sobrecarga con agua permita aumentar la rentabilidad diagnóstica y pronóstica de la patología motora esofágica.

Así pues, los objetivos específicos de esta tesis son:

1. Determinar las respuestas presivas del esófago a un test de sobrecarga mediante deglución rápida de 200 ml de agua (test de sobrecarga con deglución rápida) en pacientes remitidos a estudio con manometría esofágica por sospecha de un trastorno motor esofágico, y en un grupo control de sujetos sanos sin síntomas esofágicos, y comparar las respuestas obtenidas en los diferentes grupos diagnósticos de trastornos motores esofágicos, describiendo los patrones de respuesta presivas para cada grupo.
2. Establecer los valores de normalidad de las respuestas presivas al test RDC evaluadas mediante manometría de alta resolución, en una cohorte amplia de sujetos sanos de diferentes edades, sexo y de diferentes países europeos y americanos.
3. Comparar las respuestas presivas al RDC en pacientes con acalasia previamente tratada y no tratada, y estudiar prospectivamente el efecto del tratamiento de la acalasia sobre las respuestas presivas al RDC y su correspondencia con la respuesta clínica y el vaciamiento esofágico medido mediante impedancia.



## 4 ARTÍCULOS

“Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders.” Marin I, Serra J. Neurogastroenterol Motil. 2016 Apr;28(4) 543-553. DOI: 10.1111/nmo.12749

"Normal values of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in healthy subjects: Results of a multicenter study". I Marin, D. Cisternas, L. Abrao, E. Lemme, C. Bilder, A. Ditaranto, R. Coello, A. Hani, A. M. Leguizamo, A. Meixueiro, J. Remes-Troche, M. A. Zavala, A. Ruiz de León, M. A. Valdovinos, J Serra; Neurogastroenterology and Motility (2017 Jun; 29 (6), DOI: 10.1111/nmo.13021

"Rapid drink challenge test for the clinical evaluation of patients with achalasia" Marin I, Caballero N, Guarner-Argente C, Serra J. Neurogastroenterol Mot 2018; DOI: 10.1111/nmo.13438



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina

RESOLUCIÓ DE LA SOL·LICITUD DE PRESENTACIÓ DE TESI COM A COMPENDI DE PUBLICACIONS

Nom i cognoms del sol·licitant: INGRID MARIN FERNÁNDEZ  
DNI: 36576149P  
Adreça postal: C. MARQUÉS DE LA QUADRA, NÚM 4, 4 - 1ª  
Codi postal – Població: 08003 - BARCELONA

Vista la instància presentada per en/na INGRID MARIN FERNÁNDEZ de sol·licitud de presentació de tesi doctoral com a compendi de publicacions,

De conformitat amb el que disposa la Normativa acadèmica de la UAB aplicable als estudis universitaris regulats de conformitat amb amb el Reial Decret 49/2011, de 28 de gener ( text refós aprovat per l'Acord de Consell de Govern de 29 de març de 2015),

RESOLC

Acceptar la presentació de la tesi doctoral de INGRID MARIN FERNÁNDEZ com a compendi de publicacions amb els articles següents:

- Marin J, Serra J. "Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders". A: *Neurogastroenterology and Motility*. (Epub 2015 Dec 21; DOI: 10.1111/nmo.12749; Q1 ; Factor Impacte 3,6 ).
- Marin J, Cisternas D, Abreo L, Lomme E, Bilder C, Ditaranto A, Coello F, Harii A, Leguizamo AM, Meixueiro A, Remes-Truche J, Zavala MA, Ruiz de Leon A, Perez de la Serna J, Valdivinoso MA, Serra J. "Normal values of esophageal pressure response to a rapid drink challenge test in healthy subjects: results of a multicenter study". A: *Neurogastroenterology and Motility*. (Epub 2017 Jan 29 ; DOI: 10.1111/nmo.13021; Q1 ; Factor Impacte 3,8).
- Marin J, Caballero N, Guamer-Argente C, Serra J. "Rapid drink challenge test for the clinical evaluation of patients with Achalasia". A: *Neurogastroenterology and Motility* Octubre 2018. (Epub: Epub 2018 Aug 13 ;DOI:10.1111/nmo.13438; Q1 ; Factor Impacte de 2017 3,8).

Aquesta acceptació tindrà validesa sempre que no passin més de 6 mesos entre la publicació online de l'últim article i la data d'autorització de dipòsit del departament de medicina. (Excepcionalment es permetrà que no passin més de 15 mesos quan la publicació online de l'últim l'article sigui anterior al 20 de febrer de 2019).

La comissió acadèmica del programa de doctorat en Medicina,

Jaume Alijotas Reig  
Coordinador/a del programa de doctorat

Segell

Barcelona, 23 de maig de 2019

Contre aquesta resolució, que no esgota la via administrativa, les persones interessades poden interposar recurs d'alçada davant del Inter-  
Municipi de la UAB, en el termini d'un mes, a comptar des de dia següent a la recepció d'aquesta resolució o, si escau, 30 dies després de la seva publicació, de conformitat amb el que preveu l'article 125 de la Llei 39/2015, de 29 de novembre, de Règim Jurídic de les  
Administracions Públiques i del Procediment Administratiu Comú, modificada per la Llei 46/2011, de 21 de gener, i l'article 26 de la Llei  
26/2015, de 2 d'agost, de Règim Jurídic i de Procediment de les Administracions Públiques de Catalunya de la Generalitat de Catalunya.

Passatge de la Vall d'Ileoron, 119 - 129 - 08155 - Barcelona, Spain  
Tel: 34 - 93 428 56 21 - Fax: 34 - 93 428 52 64  
d.medicina@uab.cat  
www.uab.cat

Universitat Autònoma de Barcelona - Registre General Fac Medicina
Secció
Núm. 201900002043
30/05/2019 10:55

# Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders

I. MARIN & J. SERRA

Motility and Functional Gut Disorders Unit, University Hospital Germans Trias i Pujol, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Badalona, Spain

## Key Points

- Specific motor patterns elicited by a rapid drink challenge test discriminate between different groups of esophageal motility disorders, and detect abnormal motor responses in patients with clinical suspicion of esophageal motility disorders but normal HRM.
- To characterize specific pressure patterns in diverse esophageal motility disorders and to determine the potential of these patterns in the diagnosis of patients with normal manometry, a 200-mL multiple swallow test was performed in 30 healthy controls and 285 patients with esophageal motility disorders.
- Three different patterns of responses were characterized, that discriminated: (i) healthy subjects and patients with hypocontractile disorders; (ii) patients with non-obstructive hypercontractile disorders, and (iii) patients with achalasia.
- Seventeen percent of patients with esophageal symptoms but normal manometry had abnormal responses to the 200-mL challenge test.

## Abstract

**Background** Multiple rapid swallow has been proposed as a challenge test that can help diagnosis and management of patients with esophageal motility disorders. Our aim was to characterize specific pressure patterns in response to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders, and to determine the potential of these patterns in the diagnosis of patients with esophageal symptoms but normal single swallow manometry. **Methods** Pressure responses to a rapid drink challenge test (rapid swallow of 200 mL water) were prospectively ana-

lyzed in 30 healthy controls and 285 patients with esophageal symptoms: 33 achalasia, 68 hypocontractile motility, 27 hypercontractile motility and 160 patients with normal manometry. **Key Results** Three different patterns of responses were characterized: (i) hypopressive or normal pattern that was shared by healthy subjects and patients with hypocontractile peristalsis, and discriminated patients with non-obstructive hypercontractile motility or achalasia ( $p < 0.001$ ; sensitivity 80% and specificity 93%), (ii) brief hyperpressive pattern observed in patients with non-obstructive hypercontractile disorders (distal spasm and hypercontractile esophagus), and (iii) prolonged hyperpressive pattern, that discriminated achalasia from patients with non-obstructive hypercontractile disorders ( $p < 0.001$ ; sensitivity 70% and specificity 85%). Seventeen percent of patients with esophageal symptoms but normal single swallow manometry had abnormal responses to the drink challenge test: 14% a brief hyperpressive pattern, and 3% a prolonged hyperpressive pattern.

## Address for Correspondence

Jordi Serra, MD, Gastroenterology Department, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona 08916, Spain.  
Tel: +34 93 4978909; fax: +34 93 497 8951;  
e-mail: jserrap.germanstrias@gencat.cat  
This study has been previously presented in part as an abstract to the UEGW Congress in Vienna, 2014.  
Received: 20 July 2015  
Accepted for publication: 12 November 2015

**Conclusions & Inferences** Specific patterns of responses to a rapid drink challenge test could help identification of motility disorders in patients with esophageal symptoms but unclear or normal esophageal manometry.

**Keywords** achalasia, esophageal challenge test, high resolution esophageal manometry, multiple swallow.

**Abbreviations:** EGJ, esophago-gastric junction; HRM, high resolution manometry; IRP, integrated relaxation pressure; LES, lower esophageal sphincter; ROC, receiver operating characteristic.

## INTRODUCTION

The introduction of high resolution manometry (HRM) and pressure topography in 2000 for the clinical evaluation of esophageal motility<sup>1,2</sup> supposed a relevant evolution in the possibilities to study esophageal motility in the clinical setting. New metrics for the evaluation of esophageal motility developed,<sup>3–5</sup> and a new classification of esophageal motility disorders was published in 2008, 'The Chicago Classification',<sup>6,7</sup> and revised in 2012 and 2015.<sup>8,9</sup> As for conventional esophageal manometry<sup>10</sup> the Chicago classification is based on the pressure responses to 10 single bolus swallows, administered at 20–30 s intervals, with the patient lying in supine position. It has been suggested that failure to challenge esophageal function during manometry studies may explain why many diagnoses based on the Chicago Classification do not predict symptom severity or alter management of the patients.<sup>11</sup> Multiple swallows were described using conventional perfusion manometry as a useful tool to study the inhibitory and excitatory mechanisms of the esophagus.<sup>12,13</sup> The normal responses elicited by multiple swallow are a complete inhibition of the esophageal body and LES during swallow followed by a powerful peristaltic sequence in the esophageal body and contraction of the LES.<sup>14</sup> Deviations from these normal responses were observed in patients with motility disorders and a proportion of patients with esophageal symptoms but normal manometry.<sup>12,13</sup> Two variants of multiple swallow test have been used: a short multiple rapid swallow (MRS) test (5 swallows of 2 mL) that is designed to assess inhibitory mechanism and peristaltic reserve,<sup>12,13,15–17</sup> and a multiple water swallows test (200 mL free drinking) that is designed to assess esophago-gastric junction obstruction.<sup>18–21</sup> Recent publications using HRM have shown that multiple swallow tests could predict the functional motor reserve in patients with gastroesophageal

reflux and erosive esophagitis,<sup>18,19</sup> identify patients with outlet obstruction after fundoplication that benefit from endoscopic dilatation<sup>20</sup> and, when combined with impedance, detect bolus retention with the same accuracy as radiologic barium studies in patients with achalasia.<sup>21</sup>

Most of the data obtained during multiple swallow tests has focused on the rebound contraction that follows the inhibition of the esophageal body, but pressure abnormalities during the swallow period, either lack of inhibition or pressurization of the esophageal body, have been described in patients with achalasia.<sup>12,16</sup> However, a systematic characterization of the pressure patterns elicited by a 200-mL drink test in the wide spectrum of patients with esophageal motility disorders, and the utility of this test in the recognition of specific motor abnormalities in patients with esophageal symptoms but normal motility according to consensus criteria has not been performed.

We designed a prospective study with a double aim: first, to identify the specific patterns of pressure responses during a rapid drink challenge test (200-mL) in patients with esophageal motility disorders and, second, to determine if this test added to the standard protocol of HRM could improve detection of specific motor abnormalities in patients with esophageal symptoms but normal HRM according to standard criteria.

## MATERIAL AND METHODS

### Participants

Thirty healthy individuals (17 women and 13 men; age range, 18–68 years) without esophageal symptoms, and 285 consecutive patients (171 women and 114 men; age range, 12–88 years) without evidence of organic disease, referred to the motility lab for esophageal manometry, participated in the study. According to Chicago criteria 3.0,<sup>9</sup> patients with the following diagnosis were included: (i) Achalasia ( $n = 33$ ); (ii) Major motility disorders: absent contractility ( $n = 12$ ), distal esophageal spasm ( $n = 13$ ), hypercontractile esophagus ( $n = 14$ ); (iii) Minor motility disorders: ineffective esophageal motility ( $n = 46$ ), fragmented peristalsis ( $n = 7$ ), and (iv) Normal esophageal manometry ( $n = 160$ ). Patients with achalasia were sub-classified as type I ( $n = 19$ ), type II ( $n = 10$ ) and type III ( $n = 4$ ). To avoid confounding factors related to different causes of EGJ-obstruction, only patients with EGJ-obstruction due to a well established diagnosis of achalasia were included. Customary symptoms were registered in each participant using a 0 (never) to 5 (every meal) score scale. Table 1 includes the main demographic characteristics and symptoms of referral in each patient group. As part of the routine clinical work-up, organic disease had been previously ruled-out in all patients by endoscopic or radiologic examinations. Esophageal biopsies were only obtained when it was considered pertinent by the endoscopist. The protocol for the study had been previously approved by the Institutional Review Board of the Germans Trias i Pujol University Hospital, and all subjects gave written informed consent before participating in the study.

**Table 1** Demographic data and symptoms at referral

Diagnostic	N	Age, year	Sex F/M	Dysphagia	Chest pain	Heartburn	Regurgitation
Healthy	30	31 ± 12	17/13	0	0	0	0
Achalasia	33	55 ± 21	14/19	97%	70%	18%	60%
Distal esophageal spasm	13	69 ± 10	8/5	84%	54%	46%	53%
Hypercontractile esophagus	14	57 ± 8	6/8	43%	57%	43%	43%
Absent contractility	12	54 ± 18	8/4	67%	25%	33%	33%
Ineffective esophageal motility	46	53 ± 17	26/20	30%	30%	67%	32%
Fragmented peristalsis	7	49 ± 11	5/2	43%	57%	57%	28%
Normal	160	54 ± 14	105/55	40%	36%	70%	50%

## HRM protocol

High resolution esophageal manometry was performed to all the participants using a solid-state HRM assembly with 36 circumferential sensors spaced at 1-cm intervals (Manoscan 360°; Given Imaging, Yoqneam, Israel). In each subject, we performed the standard HRM protocol, followed by one rapid drink challenge test. On the day of the study, participants were intubated after a 6-h fast. The manometric probe was introduced transnasally in a sitting participant, and positioned to record from the hypopharynx to the stomach with at least three intragastric sensors. The catheter was fixed in place by taping it to the nose, and the participant was asked to lie down in supine position to start the recording. Once the standard HRM protocol (ten 5-mL water swallows at 30 s intervals) finished, the patient sat down, and was asked to drink 200 mL of water as quick as possible using a straw. When multiple swallow finished, postswallow pressure activity was recorded during 30 additional seconds.

## Study design

We designed a prospective, parallel study including healthy controls, patients with a wide spectrum of esophageal motility disorders, and patients with suspected esophageal motility disorders but normal single swallow manometry and determined, by means of HRM, pressure responses during a 200-mL water swallow test.

## Data analysis

Manometric data were analyzed using the Manoview analysis software (Manoview 2.0; Given Imaging). The data obtained during the standard HRM protocol were analyzed following the parameters proposed by the Chicago consensus, and patients were diagnosed accordingly.<sup>9</sup>

During the 200-mL swallow test, we first calculated in each subject the time expended to drink the 200 mL of water and the swallow rate (number of swallows/s).

The pressurizations of the esophageal body were analyzed using the isobaric contour tool at 20 mmHg, and referenced to the intragastric pressure. The 20 mmHg isobaric contour was chosen to identify both pressurizations related to contractile activity and compartmentalizations of the ingested bolus. The number of pressure increments (over 20 mmHg) longer than 3 cm in the distal esophagus was calculated, and the duration of each pressurization was measured using the smart mouse tool (Fig. 1A). Finally, the percentage of time with a pressure over 20 mmHg was calculated as the sum of the duration of the pressurizations divided by the total time expended to drink 200 mL of water. The pressure gradient across the

esophago-gastric junction (EGJ) was calculated as the difference between the mean esophageal pressure recorded in the sensor located 2 cm above the proximal limit of the EGJ, and the mean gastric pressure recorded in the sensor located 2 cm caudal to the lower limit of the EGJ (Fig. 1B).

To calculate EGJ-relaxation, the time used to drink 200 mL of water in each participant was divided into consecutive 10-s periods, and in each period we calculated separately the 4-s integrated relaxation pressure (IRP), and the 3-s pressure nadir in the e-sleeve. When the swallow time had a final period of less than 10 s, this shorter period was also calculated if it exceeded 5 s. Otherwise the residual seconds were omitted equally at the start and the end of the swallow time, to have an exact number of 10 s periods. Finally, the mean IRP and e-sleeve nadir were averaged for the whole drink period in each participant (Fig. 1B).

During the 20 s period after completion of the 200-mL drink, the type of postswallow pressure activity was analyzed using the parameters described by the Chicago consensus for single swallows.<sup>9</sup> However, in this specific protocol, we considered a postswallow wave to be simultaneous when the contractile front velocity was above 9 cm/s, regardless the latency time.

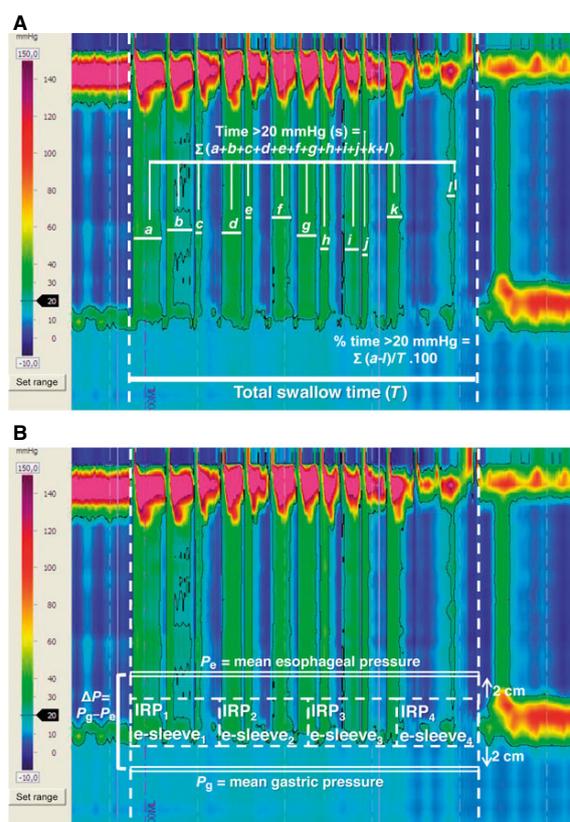
## Statistical analysis

Mean values (±SD) of the parameters measured along the study in each diagnostic group were calculated. Comparison of the pressure responses between groups was performed using the ANOVA test if application conditions were satisfied according to Levene's test for homogeneity of variables and Shapiro–Wilk test for normality. Alternatively, the Kruskal–Wallis test for non-parametric data was used. *Post hoc* analyses were performed using the Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U*-test, as corresponded. Correlation of pressure responses in the esophageal body and the lower esophageal sphincter (LES) were examined by linear regression analysis. The cut-off point for each parameter that best discriminated between the identified pressure patterns was determined using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. According to the cut-offs obtained, contingency tables were constructed and comparisons of qualitative data were performed by the Chi-squared test or the Fisher exact test, as corresponded. Finally, patients with normal manometry were analyzed and located to the corresponding pressure pattern.

## RESULTS

### General responses to the rapid drink challenge test

In general, the 200-mL drink test was well-tolerated. All participants completed the procedure except five



**Figure 1** Analysis of pressure responses during a 200-mL rapid drink test. (A) The number of pressure increments (over 20 mmHg) longer than 3 cm in the distal esophagus was calculated, and the duration of each pressure increment was measured using the smart mouse tool. The total time with an esophageal pressure above 20 mmHg was calculated as the sum of the duration of all the pressurizations. Finally, the percentage of time with a pressure over 20 mmHg was calculated as the sum of the duration of the pressurizations divided by the total time expended to drink 200 mL of water. (B) The pressure gradient across the esophago-gastric junction (EGJ) was calculated as the difference between the mean esophageal pressure recorded in the sensor located 2 cm above the proximal limit of the EGJ, and the mean gastric pressure recorded in the sensor located 2 cm caudal to the lower limit of the EGJ. To calculate EGJ-relaxation, the time used to drink 200 mL of water in each participant was divided into consecutive 10-s periods, and in each period, we calculated separately the 4-s integrated relaxation pressure (IRP), and the 3-s pressure nadir in the e-sleeve. Finally, the mean IRP and e-sleeve nadir were averaged for the whole drink period.

patients with achalasia who stopped the drink test after  $153 \pm 31$  mL due to dysphagia and regurgitation. Seven additional patients (five absent contractility, and two normal manometry) slowed down drinking (a delay between two swallows greater than 3 s) during the procedure. Pressure data of these patients have been included in the analysis until stop or delay occurred.

Healthy subjects performed  $14 \pm 5$  swallows and completed the 200-mL drink test in  $25 \pm 11$  s resulting in a swallowing rate of  $2 \pm 1$  swallow/s. Similar swallow rates were observed in all groups of patients, without significant differences vs healthy subjects, or between diagnostic groups (Table 2).

### Pressure responses during the rapid drink test

In healthy controls, swallow start was followed by an immediate and sustained relaxation of the LES (Table 2; Fig. 2). A similar response was observed in all groups of patients except patients with achalasia, who had a defective LES relaxation resulting in significantly greater IRP and e-sleeve pressures during swallow (Table 2; Fig. 2). Patients with distal esophageal spasm and hypercontractile esophagus had a more discrete LES relaxation than healthy controls, but within the normal ranges of LES relaxation (Table 2).

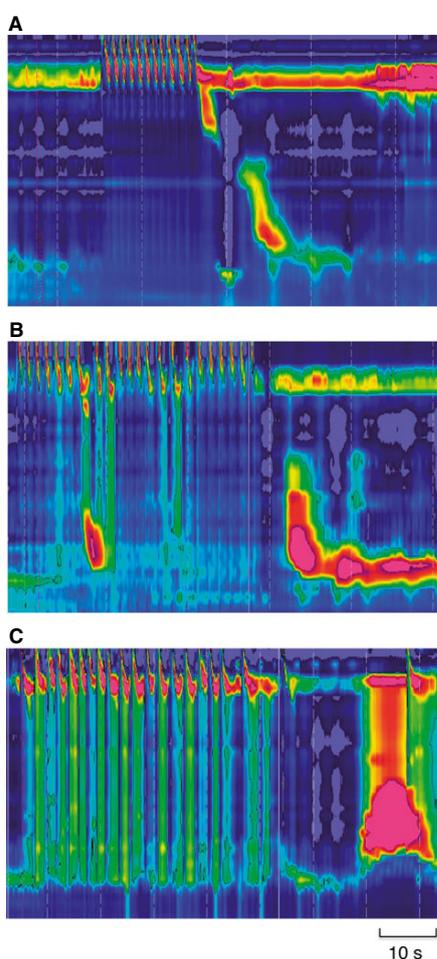
Pressure of the esophageal body in healthy subjects remained at low, basal levels during the entire swallow period (Fig. 2), and only three healthy subjects had 3, 2 and one pressure increments above 20 mmHg of  $1.5 \pm 1.0$  s duration. Patients with esophageal motility disorders developed three significantly different pressure responses (Table 2; Fig. 3):

- 1 Patients with absent contractility, and patients with minor motility disorders (ineffective esophageal motility and fragmented peristalsis alike), had similar pressure responses as healthy subjects, i.e. an almost complete inhibition of pressure activity (Table 2). This type of pressure response was considered as *hypopressive or normal pressure pattern*, and data of these patients were pooled and analyzed as a group (Fig. 3).
- 2 Patients with achalasia showed the greatest pressurization of the esophageal body during the drink challenge test (Table 2; Fig. 2), resulting in a significantly greater number of pressurizations, percentage of time with pressure above 20 mmHg, and pressure gradient across the EGJ (Fig. 3). There were no significant differences in any of the parameters measured between the different achalasia subtypes, even though the three patients with type III achalasia had a somewhat lower percentage of time with a pressure above 20 mmHg ( $13 \pm 8\%$  vs  $42 \pm 7\%$  and  $49 \pm 9\%$  type I and type II, respectively;  $p = 0.131$ ), and a lower pressure gradient across the EGJ ( $9 \pm 4$  mmHg vs  $17 \pm 4$  mmHg and  $16 \pm 2$  mmHg type I and type II, respectively;  $p = 0.625$ ). This type of pressure response was considered as a *prolonged hyperpressive or obstructive pressure pattern*

**Table 2** Pressure responses during a rapid drink challenge test

Diagnostic	N	Swallow rate (swallow/s)	e-sleeve (mmHg)	IRP (mmHg)	EGJ-pressure gradient (mmHg)	Mean pressure amplitude (mmHg)	Pressurizations (n)	Pressure >20 mmHg (% of time)	Simultaneous postswallow contraction (%/N)
Healthy	30	1.8 ± 0.6	3 ± 3	2 ± 2	-2 ± 3	11 ± 17	0 ± 1	1 ± 2	0/0
Achalasia	33	2.2 ± 1.0	21 ± 14**	22 ± 14**	17 ± 13**	54 ± 25*	8 ± 5**	41 ± 30**	58/19*
Distal Spasm	13	2.0 ± 1.0	9 ± 5*	8 ± 5*	7 ± 6*	44 ± 19*	4 ± 2*	17 ± 18*	61/8*
Jackhammer	14	1.7 ± 0.6	6 ± 4*	5 ± 4*	4 ± 8*	38 ± 48*	2 ± 2*	6 ± 9*	43/6*
Absent contractility	12	1.8 ± 0.5	2 ± 2	2 ± 2	-1 ± 4	10 ± 8	0 ± 0.2	0 ± 0	0/0
Ineffective esophageal motility	46	1.7 ± 0.6	3 ± 2	2 ± 2	-1 ± 3	10 ± 1	0.3 ± 1	0 ± 0.6	11/5
Fragmented peristalsis	7	1.6 ± 0.7	5 ± 1	4 ± 3	0.6 ± 5	8 ± 5	0.4 ± 1	0 ± 1	28/2*

\* $p < 0.05$  vs health; \*\* $p < 0.05$  vs all. Data are mean ± SD.



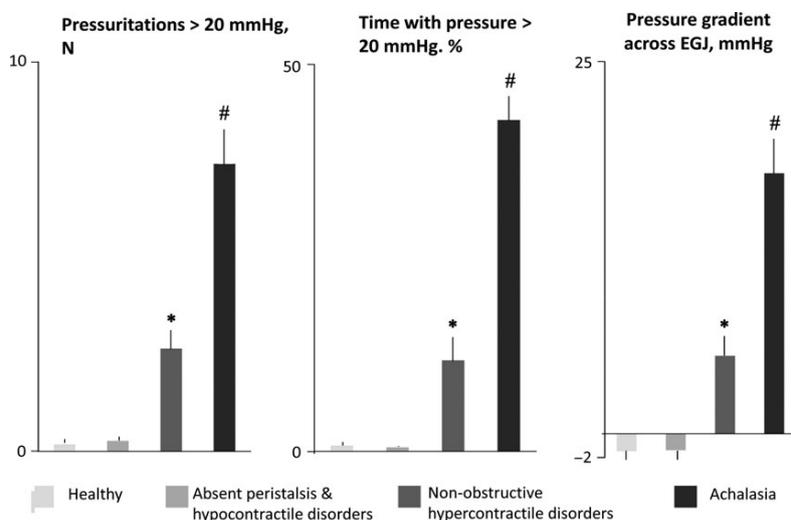
**Figure 2** Three different pressure patterns were observed during a 200-mL rapid drink challenge test: (A) Hypopressive or normal pattern with complete inhibition of pressure activity and low esophago-gastric pressure-gradient. (B) Brief hyperpressive pattern with brief pressurizations of the esophageal body and a minor increment of the esophago-gastric pressure gradient. (C) Prolonged hyperpressive or obstructive pattern with continuous pressurization of the esophageal body and increased esophago-gastric pressure gradient.

3 Patients with distal esophageal spasm and hypercontractile esophagus showed a pressure response in-between the above types of responses (Table 2; Fig. 2). This type of pressure response was considered as a *brief hyperpressive pressure pattern*, and data of these patients were pooled and analyzed as a group (Fig. 3).

No patient with absent contractility had any panesophageal pressurization during the drink test. By contrast, 15 of 19 patients with type 1 achalasia had panesophageal pressurizations during the drink test, whereas the remaining four patients did not. All patients with type 2 or type 3 achalasia had panesophageal pressurizations during the drink period. Overall, the majority of pressure increments observed during the drink period were panesophageal (85 ± 34%), without differences between the studied groups (data not shown).

Overall, LES relaxation during the swallow test, both IRP and e-sleeve nadir (Table 2), correlated with pressure activity in the esophageal body measured as the number of pressurizations above 20 mmHg ( $r = 0.664$ ;  $p < 0.001$  and  $r = 0.656$ ;  $p < 0.001$ ), the time of esophageal pressure above 20 mmHg ( $r = 0.697$ ;  $p < 0.001$  and  $r = 0.721$ ;  $p < 0.001$ ), and the pressure gradient across the EGJ ( $r = 0.723$ ;  $p < 0.001$  and  $r = 0.539$ ;  $p < 0.001$ , IRP and e-sleeve, respectively). Likewise, mean IRP and e-sleeve nadir of ten 5-mL swallows performed in supine position prior to the drink test correlated with pressurizations above 20 mmHg ( $r = 0.669$ ;  $p < 0.001$  and  $r = 0.605$ ;  $p < 0.001$ ), the time of esophageal pressure above 20 mmHg ( $r = 0.661$ ;  $p < 0.001$  and  $r = 0.0594$ ;  $p < 0.001$ ), and the pressure gradient across the EGJ ( $r = 0.700$ ;  $p < 0.001$  and  $r = 0.649$ ;  $p < 0.001$ , IRP and e-sleeve, respectively).

Hiatal hernia was present in 37 patients, 31 were small hernias (<2 cm) and 6 were greater than 2 cm. In general, the presence of hiatal hernia did not influence



**Figure 3** Pressure responses during a 200-mL drink challenge test. Note that three different groups of patients could be distinguished: Healthy subjects and patients with hypocontractile motor disorders had low pressure responses, patients with achalasia had the greatest pressure responses, and patients with hypercontractile motor disorders were in-between. Data are mean  $\pm$  SE. \* $p < 0.05$  vs health; # $p < 0.05$  vs all.

pressure responses during the drink test, neither when all patients were considered together, nor when the different diagnosis were subanalyzed (data not shown).

### Postswallow pressure activity

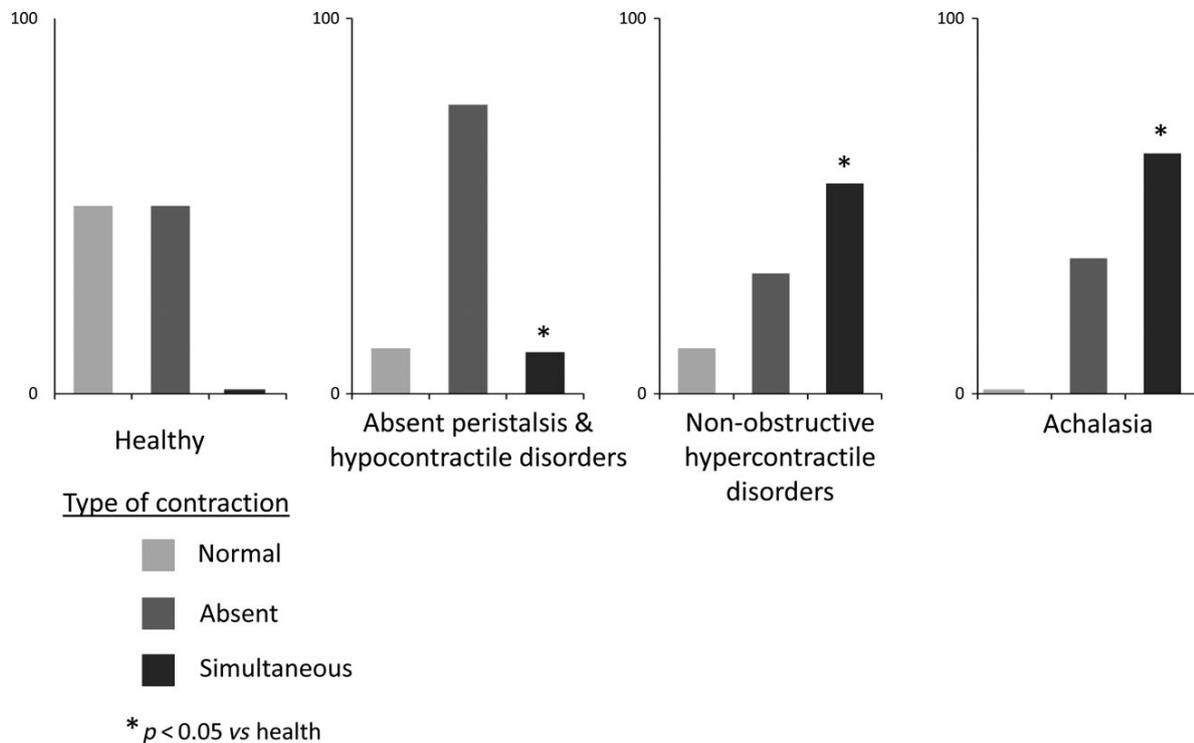
A peristaltic contraction followed multiple swallow in only half of the healthy controls (Fig. 4), a small proportion of patients with minor motility disorders (6% had a normal contraction, 4% a weak contraction and 9% a simultaneous contraction), and no patient with absent contractility. No healthy control had a simultaneous postswallow contraction, which was common in patients with hypercontractile major motility disorders (Table 2; Fig. 4). Consequently, the contractile front velocity was significantly smaller in healthy controls ( $2 \pm 1$  cm/s;  $p < 0.01$  vs all) than in the remaining groups of patients ( $35 \pm 34$  cm/s in hypercontractile major motility disorders and  $9 \pm 9$  cm/s in patients with minor motility disorders). The distal contractile integral (DCI) of the postswallow contraction was somewhat, but not significantly smaller, in patients with minor motility disorders ( $986 \pm 1632$  mmHg s cm) than in healthy controls ( $1543 \pm 1488$  mmHg s cm) and hypercontractile major motility disorders ( $1291 \pm 1132$  mmHg s cm). Only five of the 53 patients with minor motility disorders had a postswallow contraction with a DCI greater than mean DCI during 5-mL swallows, suggestive of normal peristaltic reserve.

An esophageal shortening ( $>1$  cm) was associated to postswallow pressurization in 15% of patients with achalasia, 11% of patients with hypercontractile major motility disorders, 4% of patients with minor motility disorders, and 3% of healthy subjects ( $p = 0.116$ ).

### Discrimination between pressure patterns in response to a rapid drink challenge test

The range of normal values during the rapid drink challenge test was determined in the healthy population as 5% and 95% confidence intervals for the number of pressurizations in the esophageal body above 20 mmHg ( $>2$  pressurizations), percentage of time with intraesophageal pressure above 20 mmHg ( $>8\%$  of time), pressure gradient across the EGJ ( $>4$  mmHg) and lack of simultaneous postswallow pressurization. The majority of patients with hypocontractile motor disorders (absent contractility and minor motility disorders) lied inside all of these normal values (89% of patients;  $p = 0.496$  vs 95% of health, pooled data for absent contractility and minor motility disorders). By contrast, 94% of patients with achalasia, 85% of patients with distal esophageal spasm, and 43% of patients with hypercontractile esophagus had some pressure response outside these limits. When in one patient, one or more of the above conditions were outside these limits the discrimination between healthy subjects and patients with a hyperpressive (brief or prolonged) pressure pattern was significant ( $p < 0.001$ ) with a sensitivity of 80% and a specificity of 93% (pooled data for achalasia, distal esophageal spasm, and hypercontractile esophagus).

Discrimination between the prolonged and the brief hyperpressive pressure pattern was analyzed using ROC-curve analysis. The optimal discrimination thresholds were more than six pressurizations above 20 mmHg during swallow (sensitivity 67%; specificity 84%), more than 20% of swallow time with a pressure above 20 mmHg (sensitivity 67%; specificity 80%), and a pressure gradient across the EGJ above 11 mmHg



**Figure 4** Postswallow rebound contraction after a 200-mL drink challenge test. Note that absent contractions were frequent among all groups studied, whereas simultaneous contractions were observed only in patients, mainly patients with hypercontractile disorders and achalasia, but never in healthy controls. \* $p < 0.05$  vs health.

(sensitivity 71%; specificity 84%). When considered together, ROC-curve analysis showed that when two or more of the above conditions were present, the test discriminated between both groups of patients with a sensitivity of 70% and a specificity of 85%.

#### Pressure responses in patients with normal manometry

According to the above described pressure patterns, the majority (83%) of patients with a normal esophageal manometry according to Chicago criteria had a hypopressive or normal pressure pattern in response to the rapid drink challenge test, whereas the remaining 17% of patients showed an abnormal pressure response. A brief hyperpressive pattern was present in 14% of patients, and the remaining 3% had a prolonged hyperpressive or obstructive pattern. Manometry of these patients was further analyzed in depth, and we found that three of the five patients with prolonged hyperpressive pattern had a hiatal hernia, two of them with hypercontractility of the esophageal body that did not meet criteria of hypercontractile esophagus or distal spasm, but with normal IRP and intrabolus pressure.

The remaining two subjects had no apparent alteration either in the LES or the esophageal body besides the abnormal response to the rapid drink challenge test. Likewise, gastroscopic examination revealed no apparent alteration in addition to hiatal hernia in these three subjects.

The postswallow contractile velocity front ( $25 \pm 51$  cm/s) was significantly greater than in healthy controls and patients with minor motility disorders ( $p < 0.05$  vs all), and the postswallow DCI ( $1497 \pm 1573$  mmHg s cm) was similar to the DCI of the other groups (NS vs hypercontractile major motility disorders, minor motility disorders, and healthy controls).

#### Correlation between specific pressure patterns and customary symptoms

Overall, there was a good correlation between dysphagia, chest pain and regurgitation and the specific pressure patterns developed during the 200-mL swallow test ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$  and  $p = 0.002$ , respectively). When the presence of postswallow simultaneous contraction was analyzed separately,

simultaneous contraction correlated with the referral of dysphagia ( $p < 0.001$ ) and chest pain ( $p = 0.004$ ), but not with regurgitation ( $p = 0.568$ ). Heartburn did not correlate neither with the motor pattern during multiple swallow ( $p = 0.150$ ) nor with postswallow simultaneous contraction ( $p = 0.312$ ).

## DISCUSSION

In this study, we have described three different pressure patterns elicited in response to a rapid drink challenge test, that discriminate different subgroups of patients with esophageal motility disorders: (i) a normal hypopressive pattern that is shared by healthy non-symptomatic subjects, and patients with hypocontractile peristalsis (absent contractility and minor motility disorders), (ii) a brief hyperpressive pattern that is common among patients with non-obstructive hypercontractile major motility disorders (distal esophageal spasm and hypercontractile esophagus), and (iii) a prolonged or obstructive hyperpressive pattern that is observed in patients with achalasia. Moreover, we have shown that addition of this test to the standard HRM-procedure can detect specific motility disorders according to the described patterns in 17% of patients with esophageal symptoms but normal HRM according to Chicago criteria, and thereby the rapid drink challenge test could improve detection of motility disorders in patients with normal or unclear manometry.

Esophageal motility is the result of the interplay between excitatory and inhibitory responses triggered by swallowing.<sup>22,23</sup> Multiple rapid swallow produces a complete inhibition of the esophageal body and LES during swallow, followed by a powerful peristaltic sequence in the esophageal body and postrelaxation contraction in the LES tone.<sup>12-14,24</sup> Consequently, MRS is a useful maneuver to study both excitatory and inhibitory mechanisms. When this test is performed during HRM important additional information as the magnitude of the intrabolus pressure and esophago-gastric pressure gradient can be obtained, which can help to better understand the physiological consequences of motor disorders. In the last years, several studies have been published testing the responses to multiple swallows using HRM. Basically, two type of multiple swallows test have been used: (i) Short (4-6 swallows) multiple swallow sequences of about 10-mL of water (one swallow each 2-3 s) injected steadily with a syringe<sup>15-17</sup> that is designed to assess inhibitory mechanisms and peristaltic reserve and (ii) Free drinking of 200-mL of water as rapid as possible<sup>18-21</sup> that is designed to assess esophago-gastric junction

obstruction. In this study, using the 200-mL swallow test, patients with hypocontractile disorders, both absent contractility, ineffective esophageal motility and fragmented peristalsis had a complete inhibition of the esophageal pressure activity during the swallow period that was undistinguishable from the responses observed in healthy controls. In contrast, patients with hypercontractile major motility disorders and patients with achalasia developed pressure activity in the esophageal body during water swallow. When analyzed accurately, we observed differences in the pressurizations of the esophageal body between patients with non-obstructive hypercontractile major motility disorders and patients with achalasia. Patients with achalasia had sustained pressurizations that usually encompassed the entire esophageal body (pan-esophageal pressurizations) and produced a large pressure gradient across a non-relaxed EGJ. Patients with non-obstructive hypercontractile major motility disorders had short pressurizations, mainly in the distal part of the esophagus, with a minimal increment of the esophago-gastric pressure gradient, and a relaxation of the LES. Whether pressurization in these patients is due to an increment of contractile activity reflecting a lack of inhibitory mechanisms,<sup>25-27</sup> or simply reflects an increment in intrabolus pressure related to retention of a rapidly ingested great volume of water in an obstructed EGJ,<sup>28</sup> cannot be ascertained on the basis of our results. However, it would seem plausible that the differences in the pressure patterns observed could be related to different mechanisms involved in different pathological conditions (obstructed vs non-obstructed LES), or could even reflect different degrees of severity in disorders sharing a common pathophysiological background.<sup>29</sup> In our study, we included only patients with well-defined obstructive and non-obstructive motility disorders. Patients with criteria of non-achalasic obstruction and patients with treated achalasia were not included to exclude confounding factors, and our results cannot be extrapolated to these groups of patients. Nevertheless, our findings are in line with previous studies in patients with achalasia and patients with obstruction across the EGJ. Kushnir *et al.*<sup>16</sup> used a short (4-6 swallows) multiple swallow test in patients with achalasia and functional obstruction, and found that pressurization of the esophageal body was common in both groups of patients and could segregate achalasia subtypes. A recent study using a 200-mL multiple swallow test in patients operated with antireflux surgery, found an increment in intrabolus pressure during multiple swallow in a greater proportion of those patients who referred dysphagia after fundoplication than in those without dysphagia,

and the authors conclude that addition of multiple swallows, either with water loads or test meals, could guide effective and rational management of patients with dysphagia after fundoplication.<sup>20</sup> In the later study, the authors found greater differences when a test meal was administered, which underscores that the magnitude and the consistency of the esophageal load determines the ability of a challenge test to demonstrate obstruction and induce symptoms,<sup>20,28</sup> an issue that could be relevant in the election of the most appropriate challenge test depending on the purpose of the challenge.

Following the multiple swallow sequence, a powerful peristaltic sequence has been described to occur in healthy controls,<sup>12,13,15</sup> and several studies have focused on the importance of this contraction as an indicator of peristaltic reserve in patients with ineffective esophageal motility.<sup>13,18,19</sup> Using conventional perfusion manometry Fornari *et al.* described that about half of patients with ineffective esophageal motility during single swallows were able to normalize contractions after MRSs.<sup>13</sup> More recent studies using HRM have confirmed that MRSs can determine the peristaltic reserve in patients with gastroesophageal reflux,<sup>18</sup> and can help predict the occurrence of post-operative dysphagia after fundoplication.<sup>15</sup> In this study, we found that only 50% of healthy, non-symptomatic controls, with normal single swallow HRM, had a normal peristaltic contraction after multiple swallow, while the remaining 50% had an absent rebound contraction. The proportion of failed postswallow contraction was even greater in patients with minor motility disorders. The observed differences with previously published studies could be related to differences in the protocols used. It is important to note that most of the published studies describing a postswallow contraction in healthy subjects used the short (4–6 swallows) multiple swallow test.<sup>12,13,15</sup> In this study, we used the 200-mL MRS procedure, which results in a greater water load to drink, a larger number of swallows during a short time, and probably greater fatigue for the patient. Data on healthy controls using greater water loads are scarce, but it has been reported that about 25% of healthy controls fail to produce a rebound contraction when 200-mL of water are administered.<sup>18,19</sup> Hence, current data suggest that evaluation of contractile reserve based on such a great water load as a 200-mL drink test should be considered with caution, and underscores the importance of the choice of the specific challenge test to be used depending on the specific purpose of the study.

The clinical relevance of this study may be double. Firstly, the different pressure patterns described could

help distinguish patients with doubtful diagnosis after standard single swallow HRM, as may occur in a subset of patients with border-line motility disorders in-between distal spasm and achalasia, or patients with a differential diagnosis between type I achalasia and absent contractility. Secondly, addition of this simple and well-tolerated test to the standard protocol of HRM detects abnormal pressure responses in a proportion of patients with esophageal symptoms but normal manometry using the single swallow protocol. In addition, depending on the specific pressure pattern observed the test points toward specific motor disorders, either non-obstructive disorders with a failure in the inhibitory pathways, or obstructive disorders with sustained pressurization and increased pressure gradient across the EGJ. Future follow-up studies with larger number of patients will determine the exact impact of this test in the management of patients in the clinical setting.

In conclusion, we have described three different pressure patterns in response to a rapid drink challenge test that discriminate between different groups of esophageal motility disorders and detect abnormal motor responses in patients with clinical suspicion of altered esophageal motility but normal HRM. Thereby, this simple and well-tolerated test could improve diagnosis and management in patients with esophageal motility disorders.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Contxa Julià and Pilar Bayo for technical support. The authors have nothing to disclose. This study has been performed as part of the doctoral thesis in medicine of Dr Marin at the Autonomous University of Barcelona.

## FUNDING

The study was supported in part by a grant from the Spanish Ministry of Health (Fondo de Investigaciones Sanitarias PI14/01703). Dr. Marin had a Grant from the Catalan Society of Gastroenterology (Beca d'iniciació a la recerca).

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no competing interests.

## AUTHOR CONTRIBUTION

IM acquisition of data; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript, statistical analysis; JS study concept and design; analysis and interpretation of data; drafting of the manuscript; critical revision of the manuscript for important intellectual content; statistical analysis; obtained funding.

## REFERENCES

- Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 2720–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11051340>.
- Clouse RE, Prakash C. Topographic esophageal manometry: an emerging clinical and investigative approach. *Dig Dis* 2000; **18**: 64–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060469>.
- Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; **290**: G1033–40.
- Ghosh SK. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *AJP Gastrointest Liver Physiol* 2005; **290**: G988–97.
- Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Kahrilas PJ. Deglutitive upper esophageal sphincter relaxation: a study of 75 volunteer subjects using solid-state high-resolution manometry. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; **291**: G525–31.
- Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2008; **42**: 627–35.
- Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: A study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 27–37.
- Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; **24** (Suppl. 1): 57–65.
- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, Pandolfino JE, International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; **27**: 160–74. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/nmo.12477>.
- Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001; **49**: 145–51.
- Fox M, Sweis R. Future directions in esophageal motility and function - new technology and methodology. *Neurogastroenterol Motil* 2012; **24** (Suppl. 1): 48–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248108>.
- Savojardo D, Mangano M, Cantù P, Penagini R. Multiple rapid swallowing in idiopathic achalasia: evidence for patients heterogeneity. *Neurogastroenterol Motil* 2007; **19**: 263–9.
- Fornari F, Bravi I, Penagini R, Tack J, Sifrim D. Multiple rapid swallowing: a complementary test during standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2009; **21**: 718–25.
- Meyer GW, Gerhardt DC, Castell DO. Human esophageal response to rapid swallowing: muscle refractory period or neural inhibition? *Am J Physiol* 1981; **241**: G129–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7270690>.
- Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 1–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019081>.
- Kushnir V, Sayuk GS, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses segregate achalasia subtypes on high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2012; **24**: 1069–76.
- Price LH, Li Y, Patel A, Prakash Gyawali C. Reproducibility patterns of multiple rapid swallows during high resolution esophageal manometry provide insights into esophageal pathophysiology. *Neurogastroenterol Motil* 2014; **26**: 646–53.
- Daum C, Sweis R, Kaufman E, Fuelleman A, Anggiansah A, Fried M, Fox M. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2011; **23**: 1–9.
- Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Brady G, Fox M. Assessment of esophageal dysfunction and symptoms during and after a standardized test meal: development and clinical validation of a new methodology utilizing high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2014; **26**: 215–28.
- Wang YT, Tai LF, Yazaki E, Jafari J, Sweis R, Tucker E, Knowles K, Wright J *et al*. Investigation of dysphagia after antireflux surgery by high resolution manometry: impact of multiple water swallows and a solid test meal on diagnosis, management and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**: 1575–83. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356515006400>.
- Cho YK, Lipowska AM, Nicodème F, Teitelbaum EN, Hungness ES, Johnston ER, Cawron A, Kahrilas PJ *et al*. Assessing bolus retention in achalasia using high-resolution manometry with impedance: a comparator study with timed barium esophagram. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**: 829–35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24710506>.
- Pandolfino JE, Sifrim D. Evaluation of esophageal contractile propagation using esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; **24** (Suppl. 1): 20–6.
- Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, Smout AJPM. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1459–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678559>.
- Ask P, Tibbling L. Effect of time interval between swallows on esophageal peristalsis. *Am J Physiol* 1980; **238**: G485–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7386632>.
- Roman S, Kahrilas PJ. Distal esophageal spasm. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; **31**: 328–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039725>.
- Achem SR, Gerson LB. Distal esophageal spasm: an update. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; **15**: 325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23892829>.
- Vantrappen G, Janssens J. Recent studies of the pathophysiology and diagnosis of esophageal symptoms. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; **175**: 34–41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2237280>.

- 28 Omari TI, Wauters L, Rommel N, Kritas S, Myers JC. Oesophageal pressure-flow metrics in relation to bolus volume, bolus consistency, and bolus perception. *United Eur Gastroenterol J* 2013; **1**: 249–58. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4040787&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- 29 De Schepper HU, Smout AJPM, Brede-noord AJ. Distal esophageal spasm evolving to achalasia in high resolution. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; **12**: A25–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994671>.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web site:

**Table S1.** Comparison between total number of pressurizations greater than 3 cm vs panesophageal pressurizations. Data are mean  $\pm$  SD.

**Table S2.** Effect of hiatal hernia on pressure responses. Data are mean  $\pm$  SD.

# Normal values of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in healthy subjects: results of a multicenter study

I. Marin<sup>1</sup> | D. Cisternas<sup>2</sup> | L. Abrao<sup>3</sup> | E. Lemme<sup>3</sup> | C. Bilder<sup>4</sup> | A. Ditaranto<sup>4</sup> | R. Coello<sup>5</sup> | A. Hani<sup>6</sup> | A. M. Leguizamo<sup>6</sup> | A. Meixueiro<sup>7</sup> | J. Remes-Troche<sup>7</sup> | M. A. Zavala<sup>7</sup> | A. Ruiz de León<sup>8</sup> | J. Perez de la Serna<sup>8</sup> | M. A. Valdovinos<sup>9</sup> | J. Serra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Motility and Functional Gut Disorders Unit, University Hospital Germans Trias i Pujol, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Badalona, Spain

<sup>2</sup>Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile, Chile

<sup>3</sup>University Hospital Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>4</sup>Hospital Universitario – Escuela de Medicina, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup>Axxis Hospital, Quito, Ecuador

<sup>6</sup>San Ignacio Hospital Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>7</sup>Veracruzana University, Veracruz, Mexico

<sup>8</sup>Clínica San Carlos Hospital, Madrid, Spain

<sup>9</sup>Salvador Zubirán Institute, Ciudad de Mexico, Mexico

## Correspondence

Jordi Serra, MD, Gastroenterology Department, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.  
Email: jserrap.germanstrias@gencat.cat

## Abstract

**Background:** Multiple water swallow is increasingly used as a complementary challenge test in patients undergoing high-resolution manometry (HRM). Our aim was to establish the range of normal pressure responses during the rapid drink challenge test in a large population of healthy subjects.

**Methods:** Pressure responses to a rapid drink challenge test (100 or 200 mL of water) were prospectively analyzed in 105 healthy subjects studied in nine different hospitals from different countries. Esophageal motility was assessed in all subjects by solid-state HRM. In 18 subjects, bolus transit was analyzed using concomitant intraluminal impedance monitoring.

**Key Results:** A virtually complete inhibition of pressure activity was observed during multiple swallow: Esophageal body pressure was above 20 mm Hg during 1 (0-8) % and above 30 mm Hg during 1 (0-5) % of the swallow period, and the pressure gradient across the esophagogastric junction was low (-1 (-7 to 4) mm Hg). At the end of multiple swallow, a postswallow contraction was evidenced in only 50% of subjects, whereas the remaining 50% had non-transmitted contractions. Bolus clearance was completed after 7 (1-30) s after the last swallow, as evidenced by multichannel intraluminal impedance.

**Conclusions & Inferences:** The range of normal pressure responses to a rapid drink challenge test in health has been established in a large multicenter study. Main responses are a virtually complete inhibition of esophageal pressures with a low-pressure gradient across esophagogastric junction. This data would allow the correct differentiation between normal and disease when using this test.

## KEYWORDS

esophageal bolus clearance, high-resolution esophageal manometry, high-resolution impedance manometry, multiple water swallow

**Abbreviations:** DCI, Distal contractile integral; EGJ, esophagogastric junction; HRM, high-resolution manometry; IRP, integrated relaxation pressure; LES, lower esophageal sphincter; MRS, Multiple rapid swallow.

This study has been previously presented in part as an abstract to the DDW in Orlando, FA, 2013.

## 1 | INTRODUCTION

Multiple swallows have been proposed as complementary tests that could enhance the diagnostic accuracy of esophageal manometry

studies in patients with suspected esophageal motility disorders.<sup>1,2</sup> Two variants of multiple swallow test have been used: a short multiple rapid swallow (MRS) test (five swallows of 2 mL)<sup>3-7</sup> and a multiple water swallow test (200 mL free drinking), also called rapid drink challenge test.<sup>1,2,8-11</sup> Previous studies have shown that both tests are not equivalent, but they assess different aspects of esophageal motility.<sup>12</sup> The MRS has been shown to assess inhibitory and excitatory mechanisms and can be clinically useful to determine the peristaltic reserve in patients with ineffective esophageal motility.<sup>1,5</sup> The rapid drink challenge test has been proposed for assessment of esophagogastric junction obstruction.<sup>11,12</sup> In patients with dysphagia after fundoplication, outlet obstruction across the esophagogastric junction (EGJ) was detected more commonly during the 200-mL rapid drink challenge test than during single swallows,<sup>9</sup> and specific patterns of motor responses that discriminate patients with obstruction and major and minor motility disorders have been described.<sup>2</sup> In a recent study, Ang et al. demonstrated that an altered integrated relaxation pressure (IRP) during the rapid drink challenge test discriminates healthy controls from patients with EGJ dysfunction of different origin.<sup>11</sup> Although the use of multiple swallows as a complementary test during high-resolution esophageal manometry is raising, normative data from healthy asymptomatic subjects are scarce and mainly obtained from single-center studies.<sup>1,2,11,12</sup> One of the advantages of high-resolution manometry (HRM) when compared to conventional perfusion manometry is that it allows an easier standardization of the procedure to obtain normal values that can be widely used by different laboratories. Hence, the Chicago classification of esophageal motility disorders is mainly based on normal values obtained in studies in healthy, non-symptomatic, subjects that have been widely accepted and reproduced by different laboratories.<sup>13-15</sup> The use of complementary swallow protocols such as the multiple water swallow is mentioned as promising by the last version of the Chicago classification,<sup>15</sup> but new metrics to specifically evaluate the responses to multiple water swallow obtained from large multicenter studies are warranted to standardize the outcomes of these new procedures.

Our aim was to determine the normal pressure responses to the 200-mL rapid drink challenge test in a large cohort of healthy subjects from different countries in America and Europe. For that purpose, we designed a multicenter prospective study, testing the esophageal pressure responses after 100 or 200 mL multiple water swallows. In a group of studies, bolus transit was analyzed, in addition to pressure responses, using concomitant multichannel intraluminal impedance recording.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Participants

One hundred and five healthy individuals (59 women and 46 men; age range, 18-68 years) without esophageal symptoms participated in the study. Participants had no known disease, no history of previous surgery, and were not on any medication that could affect

#### Key Points

- The range of normal pressure responses during a rapid drink challenge test (rapid swallow of 100 and 200 mL of water) has been established in a multicenter study using high-resolution manometry.
- During multiple swallow, there is a complete inhibition of pressure activity in the esophageal body and a low-pressure gradient across the esophagogastric junction.
- Complete bolus clearance occurs soon after multiple water swallow stops despite no evident postswallow peristaltic activity is common.

esophageal motility. The protocol for the study had been previously approved by the Ethics Committee of all participant centers, and all subjects gave written informed consent before participating in the study.

### 2.2 | High-resolution manometry protocol

High-resolution esophageal manometry was performed to all participants using a solid-state HRM assembly with 36 circumferential sensors spaced at 1-cm intervals (Manoscan 360°; Given Imaging, Yoqneam, Israel). In the studies performed with simultaneous impedance and manometry (see Study design), the high-resolution impedance manometry (HRIM) catheter incorporated, in addition to the 36 solid-state circumferential pressure sensors, 19 metal rings spaced 2 cm apart to facilitate 18 impedance recordings (ManoScan ESO Z Catheter; Given Imagine, Duluth, GA, USA). In each subject, we performed the standard HRM protocol, followed by one rapid drink challenge test. On the day of the study, participants were intubated after a 6-h fast. The manometric probe was introduced transnasally in a sitting participant and positioned to record from the hypopharynx to the stomach with at least three intragastric sensors. The catheter was fixed in place by taping it to the nose, and the participant was asked to lie down in supine position to start the recording. Once the standard HRM protocol (ten 5-mL water swallows at 30-s intervals) finished, the patient sat down and was asked to drink a glass of water as quick as possible using a straw. When multiple swallow finished, postswallow pressure activity was recorded during 30 additional seconds. In the studies performed with HRIM, a 50% saline solution was administered instead of water.

### 2.3 | Study design

We designed a prospective, parallel, multicenter study in healthy subjects, performed in nine reference hospitals from Latin America and Spain. In seven centers, the multiple water swallow test was performed by asking the participants to drink 200 mL of water as quick as possible, and in the remaining two centers, participants were asked to drink 100 mL of water.

## 2.4 | Data analysis

Manometric data were analyzed using the ManoView analysis software (ManoView 2.0; Given Imaging). All the results were analyzed by the same investigator (IM) using the same procedure. Exclusion criteria were a sudden increment in abdomino-thoracic pressure suggestive of regurgitation or cough, an interruption or a delay between two swallows >3 s, less than three sensors placed into the stomach, or a postswallow recording time <20 s. The data obtained during the standard HRM protocol were analyzed following the parameters proposed by the Chicago consensus, and patients were diagnosed accordingly.<sup>15</sup>

During the multiple water swallow test, we first calculated in each subject the time expended to complete the multiple water swallow (from the beginning of the first to the arrival of the last pharyngeal contractions) and the swallow rate (number of swallows per sec).

The pressurizations of the esophageal body above 20 mm Hg and above 30 mm Hg were analyzed separately using the isobaric contour tool and were referenced to the intragastric pressure. The isobaric contour of 20 mm Hg was chosen to identify both pressurizations related to contractile activity and compartmentalizations of the ingested bolus. The number of all pressure increments over 20 mm Hg and over 30 mm Hg, longer than 3 cm in the distal esophagus, was calculated separately, and the duration and amplitude of each pressurization at the point with widest (more prolonged) pressurization were measured using the smart mouse tool (Figure 1A). Finally, the percentage of time with a pressure over 20 mm Hg and over 30 mm Hg was calculated as the sum of the duration of the pressurizations divided by the total time expended to drink the water. The pressure gradient across the EGJ was calculated as the difference between the mean esophageal pressure recorded in the sensor located 2 cm above the proximal limit of the EGJ, and the mean gastric pressure recorded in the sensor located 2 cm caudal to the lower limit of the EGJ (Figure 1B). When a pressurization over 20 mm Hg occurred, this period was also included in the analysis of the mean esophageal pressure.

To calculate EGJ relaxation, we developed a variant of the 4-s IRP as follows: the time used to complete the multiple water swallow test in each participant was divided into consecutive 10-s periods, and in each period, we calculated separately the 4-s IRP and the 3-s pressure nadir in the e-sleeve. When the swallow time had a final period of less than 10 s, this shorter period was also calculated if it exceeded 5 s. Otherwise, the residual seconds were omitted equally at the start and the end of the swallow time, to have an exact number of 10-s periods. Finally, the mean IRP and e-sleeve nadir were averaged for the whole drink period in each participant (Figure 1C). This variant of IRP measurement has been shown to discriminate patients with UEG obstruction from patients without UEG obstruction.<sup>2</sup>

During the 20-s period after completion of the drink test, the type of postswallow pressure activity was analyzed using the parameters described by the Chicago consensus for single swallows.<sup>15</sup> In short, a failed postswallow contraction was considered when the postswallow DCI was <100 mm Hg s cm, a weak contraction when the DCI was between 100 and 450 mm Hg s cm, and a hypercontractile wave when

the DCI was >8000 mm Hg s cm. However, in this specific protocol, we considered a postswallow wave to be simultaneous when the contractile front velocity was above 9 cm/s, regardless the latency time.

In the studies with HRIM, impedance clearance and postswallow bolus height were calculated using the method previously described by Cho et al.<sup>10</sup> In short, the nadir impedance recorded 3 cm above the EGJ during three consecutive swallows was averaged to determine the lower limit for liquid presence in the color scale, and a 50% change in impedance was considered as bolus clearance. The time of complete bolus clearance was calculated as the time elapsed between the last pharyngeal contraction and the return of impedance to basal levels 3 cm above the EGJ. The postswallow impedance bolus height was defined as the location along the catheter where the impedance inflexion occurs and was calculated 30 s after finishing multiple water swallow (Figure 2A and B).

## 2.5 | Statistical analysis

Subjects were analyzed separately according to the volume of water administered (100 or 200 mL). Mean values, standard error, and standard deviation of the parameters measured along the study were calculated in each group of subjects. For each variable, the normality range was calculated as the 5-95% confidence interval. Comparison of the pressure responses between groups was performed using the Student's *t*-test if application conditions were satisfied according to Levene's test for homogeneity of variables and Shapiro-Wilk test for normality. Alternatively, the Mann-Whitney *U*-test for nonparametric data was used. The type of postswallow contractions was compared by the chi-squared test.

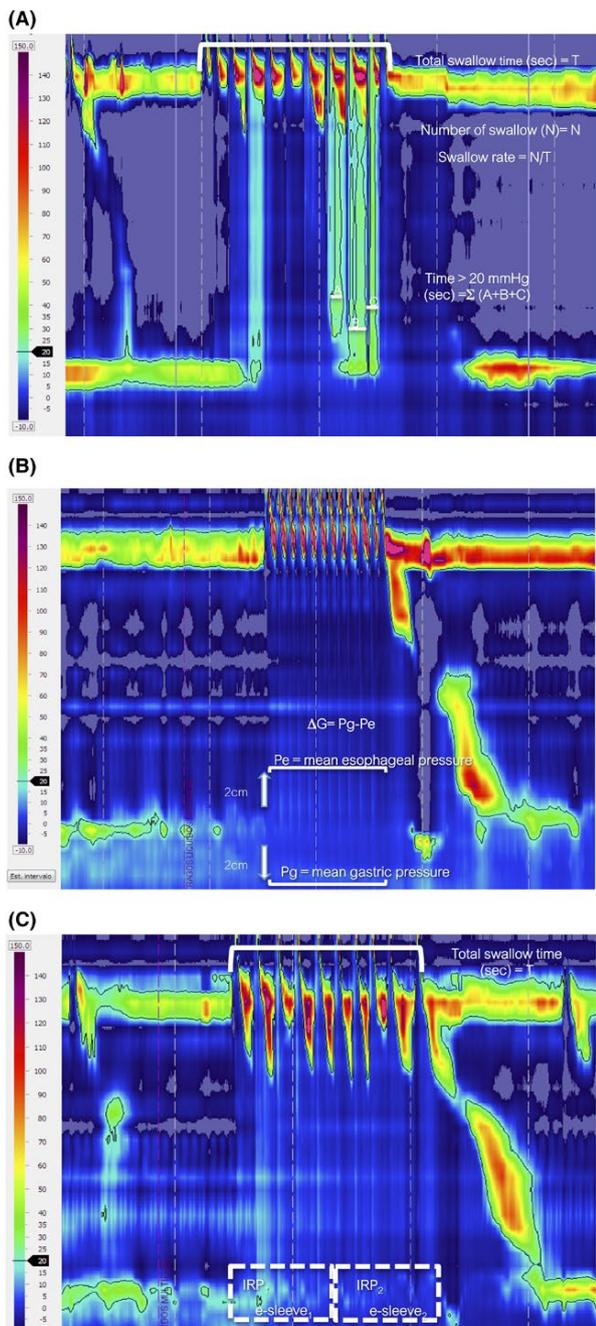
## 3 | RESULTS

### 3.1 | General responses to the rapid drink challenge test

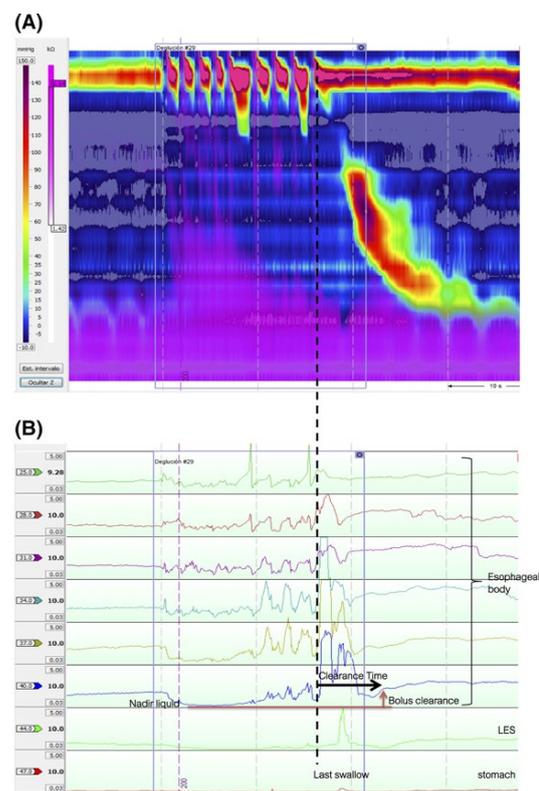
Fifteen subjects were excluded from analysis because the traces met exclusion criteria, so finally, 90 subjects (51 women and 39 men; age range, 18-68 years) were analyzed, 73 assigned to drink 200 mL, and 17 to 100 mL. The time expended and the number of swallows performed to complete the drink test was longer in the studies with 200 mL than in the studies with 100 mL (Table 1), but despite these differences, all subjects tolerated and completed the procedure without remarkable events. Likewise, addition of saline in the studies with HRIM had no effect on tolerance to the procedure. Hence, in the studies with 200 mL, subjects studied with water completed the drink test in a similar time ( $24\pm 1$  s) as those studied with 50% saline solution ( $22\pm 4$  s;  $P=.191$ ), and both the number of swallows ( $14\pm 1$  and  $13\pm 4$  swallows, respectively;  $P=.054$ ) and the swallow rate ( $1.7\pm 0.1$  and  $1.7\pm 0.6$  swallows/s, respectively;  $P=.667$ ) were similar in both groups.

### 3.2 | Pressure responses during the rapid drink test

In healthy controls, swallow start was followed by an immediate and sustained relaxation of the LES (Figure 1B and C), both when 200 mL



**FIGURE 1** Analysis of pressure responses during a 200-mL rapid drink test. (A) The number of pressure increments (over 20 mm Hg) longer than 3 cm in the distal esophagus was calculated, and the duration of each pressure increment at its widest point was measured using the smart mouse tool. The total time with an esophageal pressure above 20 mm Hg was calculated as the sum of the duration of all the pressurizations. Finally, the percentage of time with a pressure over 20 mm Hg was calculated as the sum of the duration of the pressurizations divided by the total time expended to drink 200 mL of water. (B) The pressure gradient across the esophagogastric junction (EGJ) was calculated as the difference between the mean esophageal pressure recorded in the sensor located 2 cm above the proximal limit of the EGJ, and the mean gastric pressure recorded in the sensor located 2 cm caudal to the lower limit of the EGJ. (C) To calculate EGJ relaxation, the time used to drink 200 mL of water in each participant was divided into consecutive 10-s periods, and in each period, we calculated separately the 4-s integrated relaxation pressure (IRP), and the 3-s pressure nadir in the e-sleeve. Finally, the mean IRP and e-sleeve nadir were averaged for the whole drink period



**FIGURE 2** Analysis of bolus clearance by impedance. The time of complete bolus clearance was calculated as the time elapsed between the last pharyngeal contraction and the return of impedance to basal levels 3 cm above the EGJ. Note that air artifacts appear during the second half on the test due to air swallow.

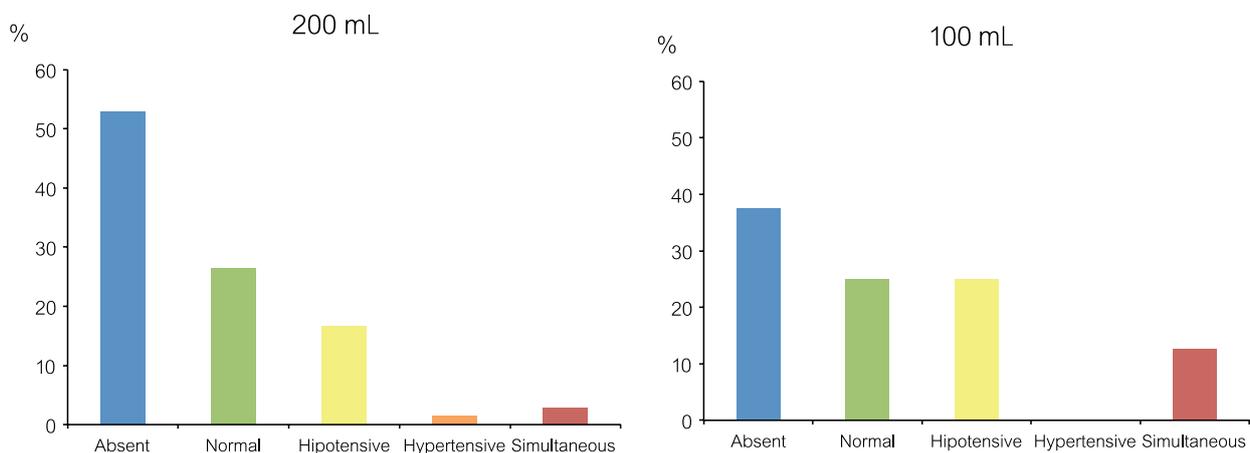
or 100 mL of liquid was ingested (Table 1). Hence, during the first 10 s of multiple swallow, the IRP was 3.8 (2–13) mm Hg and remained low during the last 10 s of swallow (0.8 (3–8) mm Hg). These values were lower than those of the mean IRP during single swallow (6.7 (1–14) mm Hg). Likewise, pressure of the esophageal body remained low during the entire swallow period in both study groups. Only 13 subjects had any pressurization above 20 mm Hg, and only three of them had three or more. Hence, the 95% CI was under three pressurizations above 20 mm Hg, and under two pressurizations above 30 mm Hg during the 200-mL drink period, and no pressurization above 20 mm Hg was elicited during the 100-mL drink test. Consequently, the percentage of time

with a pressure above 20 and 30 mm Hg was low, and the pressure gradient across the EGJ was negative in both swallow volumes, even though it was greater during 200 mL than during 100 mL. Table 1 shows

**TABLE 1** Pressure responses during a multiple water swallow challenge test

	200 mL					100 mL				
	Mean	Error tip	SD	P5	P95	Mean	Error tip	SD	P5	P95
Time (s)	24	1	10	12	47	16*	1	7	8	26
Swallow (N)	14	0	5	7	25	10*	1	4	6	18
Swallow rate	0.7	0.05	0.44	0.2	1.6	0.8	0.1	0.45	0.38	1.7
Pressurizations at 20 mm Hg (N)	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
% Time at 20 mm Hg	1	0	2	0	8	0	0	0	0	0
Pressurizations at 30 mm Hg (N)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
% Time at 30 mm Hg	0	0	2	0	5	0	0	0	0	0
e-sleeve mean (mm Hg)	3	0	3	0	10	4	1	4	0	13
IRP mean (mm Hg)	3	0	4	-2	12	3	1	4	-3	8
Gradient across EGJ (mm Hg)	-1	0	3	-6	4	-4*	0	4	-10	1

\* $P < .05$  vs 200 mL.

**FIGURE 3** Postswallow contraction observed after a 200-mL and 100-mL drink challenge test. Note that around half of the healthy subjects had no peristaltic contraction after de rapid drink test and that hypercontractile and simultaneous postswallow contractions were rare

the mean values and 5-95% CI of each parameter during the 200-mL and 100-mL drink tests. When pressurization of the esophageal body occurred, it was mainly a panesophageal pressurization (80% and 100% of all the pressurizations over 20 and 30 mm Hg, respectively) of short duration ( $0.9 \pm 0.6$  s and  $0.7 \pm 0.7$  s over 20 and 30 mm Hg, respectively), and low amplitude ( $45 \pm 23$  mm Hg) (pooled data 100 and 200 mL).

### 3.3 | Postswallow pressure activity

Following multiple swallow, a peristaltic contraction was evidenced in about half of the healthy controls (Figure 3), but this contraction was of low amplitude (DCI  $< 450$  cm s mm Hg) in 38% of subjects after the 200-mL drink test, and 50% of subjects after the 100-mL drink test. Hence, only 26% of subjects had a normal postswallow contraction (pooled data 200 and 100 mL). Hypercontractile and simultaneous postswallow contractions were uncommon, and there were no differences in the type of postswallow contraction in the studies performed

with 200 or 100 mL (water swallow Figure 3;  $P = .54$ ) or in the studies performed with water or saline ( $P = .635$ ). Table 2 shows the contractile front velocity, DCI, and DCI ratio vs mean DCI during single swallows of the contractions registered after 200- and 100-mL drink tests.

An esophageal shortening ( $> 1$  cm) was associated with postswallow pressurization in three subjects: one associated with a simultaneous postswallow pressurization, one associated with a hypotensive contraction, and one associated with a normal contraction.

### 3.4 | Impedance in response to a rapid drink challenge test

Complete bolus clearance (50% increment of impedance 3 cm above UEG) occurred after 6.5 s (range 1-30 s) of the last swallow. The intrabolus height 30 s after last swallow was 0 cm in all subjects but one, who had an 8-cm impedance column 30 s after swallow stop. Hence, the upper limit (95% CI) for complete bolus clearance after a

**TABLE 2** Pressures of postswallow contractions after a multiple water swallow challenge test

	200 mL					100 mL				
	Mean	Error tip	SD	P5	P95	Mean	Error tip	SD	P5	P95
CVF (cm/s)	3	0	4	1	14	4	3	9	1	18
DCI post-test (mm Hg/s/ cm)	1817	326	1902	206	6557	1656	513	1624	61	3877
DCI ratio	0.9	0.1	0.8	0.1	2.9	1.1	0.3	1.2	0.05	2.68

CVF: contractile velocity front; DCI: distal contractile integral; DCI ratio: ratio between the DCI of the postswallow contraction after multiple water swallow, and the mean DCI of 10 single bolus contractions.<sup>5</sup>

rapid drink challenge test was 7 s after 200 mL, and 5 s after 100 mL, with a postswallow bolus height of 0 cm 30 s after swallow cessation. The time for complete bolus clearance was longer in subjects with absent postswallow contraction ( $11 \pm 5$  s) than those with postswallow peristaltic contraction ( $5 \pm 2$  s), but this difference was not statistically significant ( $P = .309$ ).

## 4 | DISCUSSION

In the present study, the normal values of the esophageal pressures, measured using HRM, in response to a rapid drink challenge test have been established in a large multicenter study performed in different laboratories of America and Europe. The main findings of the study are that in almost all healthy subjects, the normal response to multiple swallow is a virtually complete inhibition of pressure activity in the esophageal body associated with a relaxation of the lower esophageal sphincter. Because a virtually complete inhibition of the pressure in the esophageal body occurs during multiple swallow, other metrics, different from the traditional metrics used to measure esophageal peristaltic activity in response to single swallow, have been developed. Following recommendations of the Chicago consensus,<sup>13-15</sup> pressure increments during swallow above 30 mm Hg were calculated to identify increments of intrabolus pressure that could indicate bolus retention, and pressure increments above 20 mm Hg were also calculated to check for the presence of any motor activity. In addition, the esophagogastric pressure gradient and the characteristics of postswallow contraction have been analyzed. Using these metrics, three distinct patterns of pressure responses that discriminate patients with minor esophageal motility disorders, major esophageal motility disorders, and achalasia-related obstruction of the EGJ have been identified in a recently published large study in symptomatic patients.<sup>2</sup> The results of our multicenter study are in the same line as those of other studies assessing pressure responses to multiple swallow.<sup>3-7,9,11,12</sup> An inhibition of esophageal body pressure occurs, starting immediately after multiple swallow begins, and is maintained until the end of the last swallow. Moreover, the normal values obtained are similar to the normal values that discriminated patients from healthy subjects in a smaller cohort of healthy subjects from a single-center study,<sup>2</sup> and also similar to the normal values recently published by other authors.<sup>11</sup>

When the pressure responses to 200-mL swallow were compared to the responses to 100-mL swallow, we found minor but significant differences in the pressure gradient across the esophagogastric junction. Elvevi et al. compared the pressure responses elicited by a 10-mL vs a 200-mL multiple swallow test and also found differences in the pressure gradients across the EGJ.<sup>12</sup> In these studies, as in others published by other authors,<sup>8</sup> there were minor differences in the methods used to measure the esophagogastric pressure gradient, mainly related to the measured period and the location of the esophageal pressure. In our studies, we have measured the UEG responses using different methods: the 3-s pressure nadir in the e-sleeve, the 4-s IRP, and the pressure gradient across the EGJ. Because the e-sleeve and the IRP have been designed to assess single swallows during a limited time period, we carefully divided the swallow period in 10-s intervals to accurately assess UEG relaxation. We found minor differences in the IRP values measured during the first and the last 10 s of the multiple swallow sequence. However, with independence of the methodology used, we could assess a sustained relaxation of the UEG in all the cases. In addition, previous studies in patients with achalasia using the same measures also showed that each of these measures independently discriminated patients from healthy subjects.<sup>2</sup> As previously described by Ang et al.,<sup>11</sup> we found that IRP during the rapid drink challenge test was significantly smaller than the IRP during single swallow, and the upper limits of IRP during the rapid drink challenge test were very similar in both studies.<sup>2,11</sup> In patients with a poor tolerance to a 200-mL drink test, 100 mL of water can be tested, but interpretation of the results should be adjusted to the smaller volume ingested using standardized protocols. Likewise, we have to consider that the number of subjects drinking 100 mL in our study is small and that we cannot predict whether this lower volume test results in similar patterns of pressure responses in symptomatic patients as those described for 200-mL tests.<sup>2</sup> Hence, even though inhibition of all the pressures during the entire swallow period is the rule during the rapid drink challenge, and it can be assessed by different ways, normality data have to be carefully adjusted for each specific protocol.

In addition to pressure responses, in a subgroup of subjects, bolus transit was simultaneously assessed using multichannel intraluminal impedance. All subjects but one had a complete bolus clearance from the esophageal body after 7 s from the end of multiple swallow. These data suggest that in healthy non-symptomatic subjects, when large liquid volumes are swallowed in sitting position, peristaltic activity is

not essential for esophageal clearance because the combination of pharyngeal propulsion, LES relaxation, and gravity is enough for bolus clearance.

Following the multiple swallow sequence, a powerful peristaltic contraction has been described to occur in healthy controls,<sup>3-5</sup> and several studies have focused on the importance of this contraction as an indicator of peristaltic reserve in patients with ineffective esophageal motility.<sup>4,8,9</sup> Using conventional perfusion manometry, Fornari et al. described that about half of patients with ineffective esophageal motility during single swallows were able to normalize the amplitude of contractions after MRSs.<sup>4</sup> More recent studies using HRM have suggested that MRSs can determine the peristaltic reserve in patients with gastroesophageal reflux<sup>8</sup> and could help predict the occurrence of postoperative dysphagia after fundoplication.<sup>5</sup> However, these observations have been made using a short protocol of 4-5 multiple swallows of 10 mL of water. Previous series have reported that up to 50% of healthy subjects have no postswallow pressure activity after a 200-mL rapid swallow test,<sup>2,8,9,11,12</sup> observations that are similar to what we reported in our multicenter study. Elvevi et al. compared the pressure responses elicited by the 10-mL and the 200-mL multiple swallow tests and concluded that the 10-mL test was more valuable for identifying the peristaltic reserve, because after the 200-mL swallow test, a great proportion of healthy subjects failed to produce a peristaltic contraction, or to increase the DCI ratio.<sup>12</sup> The study by Ang et al.<sup>11</sup> also reported a smaller DCI after the 200-mL challenge test and than after single swallows in healthy subjects, and similar results were obtained in our multicenter study, with a large proportion of healthy subjects having a DCI ratio <1. Hence, even though an increment in the DCI of the after-contraction elicited by the rapid drink challenge test could also suggest a peristaltic reserve, the lack of a powerful after-contraction could not be considered abnormal. These differences suggest that different protocols of multiple swallow sequences can produce different responses depending on the water load delivered. A brief protocol of 4-5 multiple swallows can be used to study the inhibitory/excitatory mechanisms that modulate esophageal motility, whereas a 200-mL water swallow test can be considered as an overload challenge test, that is best suited to study obstruction across the EGJ, as shown by the increments in the esophagogastric pressure gradient described in patients with achalasia or patients with dysphagia postfundoplication.<sup>2,9,12</sup>

Our multicenter study was performed in all the participant laboratories using similar solid-state recording tubes produced by the same manufacturer, and all the centers followed the same procedure in a prospective study. No differences in the results obtained from the different participant centers were found, and it underscores that this specific test is not difficult to standardize and reproduce in different laboratories. However, caution has to be considered when extrapolating our data to other manometry devices. Special attention had to be paid when HRM is performed with a perfused system. These studies are usually carried out with the participant lying in supine position, because the hydrostatic pressure did not allow changes in position. Hence, new studies comparing the normal values using both types of experimental procedure are needed. Moreover, whether a postswallow

contraction should be needed to clear the esophagus while the participants were lying is unknown.

In conclusion, we present data of the pressure responses to a rapid drink challenge test performed in a multicenter study in a large cohort of healthy asymptomatic subjects in Latin American and European hospitals. Our data have a dual importance for the clinical practice: Firstly, it standardizes the procedure and the measurements of new metrics that have demonstrated to distinguish health from sick in previous studies, and secondly, it supposes a strong support to discriminate normal from abnormal responses using a test (200-mL drink test) that is used widely but has not been previously standardized, neither the experimental procedure nor the metrics to be evaluated.

## ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported in part by a grant from the Spanish Ministry of Health (PI14/01703) co-financed by the Instituto de Salud Carlos III and European Funds for Regional Development (FEDER). Dr Marin had a grant from the Catalan Society of Gastroenterology (Beca d'iniciació a la recerca). This work has been performed as part of the doctoral thesis in medicine of Dr Marin at the Autonomous University of Barcelona.

## DISCLOSURE

The authors have nothing to disclose and no competing interests.

## AUTHOR CONTRIBUTION

IM involved in acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, and statistical analysis; JS helped in study concept and design, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, and statistical analysis and obtained funding; DC, LA, EL, CB, AD, RC, AH, AML, AM, JR-T, MAZ, ARL, MAV involved in acquisition of data, study concept and design, and critical revision of the manuscript for important intellectual content.

## REFERENCES

1. Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Brady G, Fox M. Assessment of esophageal dysfunction and symptoms during and after a standardized test meal: development and clinical validation of a new methodology utilizing high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:215-228.
2. Marin I, Serra J. Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:543-553.
3. Savojardo D, Mangano M, Cantu P, Penagini R. Multiple rapid swallowing in idiopathic achalasia: evidence for patients heterogeneity. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:263-269.
4. Fornari F, Bravi I, Penagini R, Tack J, Sifrim D. Multiple rapid swallowing: a complementary test during standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:718-725.
5. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution

- manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1–7.
6. Kushnir V, Sayuk GS, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses segregate achalasia subtypes on high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:1069–1076.
  7. Price LH, Li Y, Patel A, Prakash Gyawali C. Reproducibility patterns of multiple rapid swallows during high resolution esophageal manometry provide insights into esophageal pathophysiology. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:646–653.
  8. Daum C, Sweis R, Kaufman E, et al. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:1–9.
  9. Wang YT, Tai LF, Yazaki E, et al. Investigation of dysphagia after antireflux surgery by high resolution manometry: impact of multiple water swallows and a solid test meal on diagnosis, management and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1575–1583.
  10. Cho YK, Lipowska AM, Nicodème F, et al. Assessing bolus retention in achalasia using high-resolution manometry with impedance: a comparator study with timed barium esophagram. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:829–835.
  11. Ang D, Hollenstein M, Misselwitz B, et al. Rapid drink challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2016. doi:10.1111/nmo.12902 (Epub ahead of print).
  12. Elvevi A, Mauro A, Pugliese D, et al. Usefulness of low- and high-volume multiple rapid swallowing during high-resolution manometry. *Dig Liv Dis*. 2015;47:103–110.
  13. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:627–635.
  14. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(Suppl. 1):57–65.
  15. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:160–174.

**How to cite this article:** Marin I, Cisternas D, Abrao L, et al. Normal values of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in healthy subjects: results of a multicenter study. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e13021. <https://doi.org/10.1111/nmo.13021>

# Rapid drink challenge test for the clinical evaluation of patients with Achalasia

Ingrid Marin<sup>1</sup> | Noemi Caballero<sup>1</sup> | Carlos Guarner-Argente<sup>2</sup> | Jordi Serra<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Medicine, Motility and Functional Gut Disorders Unit, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), University Hospital Germans Trias i Pujol, Autonomous University of Barcelona, Badalona, Spain

<sup>2</sup>Gastroenterology Department, Hospital de Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

**Correspondence:** Jordi Serra, Gastroenterology Department, University Hospital Germans Trias i Pujol, 08916-Badalona, Spain (jserrap.germanstrias@gencat.cat).

## Funding information

Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI14/01703; European Funds for Regional Development (FEDER); The Catalan Society of Gastroenterology (Beca d'iniciació a la recerca) and the Paraguayan Government (Programa Nacional de Becas de Postgrado en el Exterior – Don Carlos Antonio López, Fondo para la Excelencia en la Educación y la Investigación N° 19/2015)

## Abstract

**Background:** Patients with achalasia develop a well-defined obstructive pattern of pressure in response to a rapid drink challenge test (RDC). Our aim was to determine if successful treatment of achalasia can revert the obstructive pattern of pressure in response to the RDC, and if this simple test could be useful in the follow-up of patients with achalasia.

**Methods:** In 26 healthy controls and 103 patients with achalasia, pressure responses to a RDC were prospectively analysed using high resolution esophageal manometry in two consecutive protocols: (a) Development study: one RDC was performed in 20 healthy controls, 63 patients with nontreated achalasia, and 21 patients with previously treated achalasia; (b) Validation study: two RDC were performed before, and 8-12 weeks after treatment, in 19 patients with nontreated, newly diagnosed achalasia.

**Key Results:** In the development study no healthy control, 19% of patients with previously treated achalasia and 96% of patients with nontreated achalasia developed an obstructive pressure pattern during the RDC ( $P < 0.001$ ). In the validation study, 100% of patients had an obstructive pressure pattern before treatment, that reverted to a non-obstructive pattern in 89% of patients after treatment ( $P < 0.001$ ). The obstructive pressure pattern during the RDC correlated with clinical symptoms (Eckardt score  $> 3$ ;  $P < 0.001$ ), and with the height of the water column retained after the RDC, as assessed by impedance ( $P = 0.015$ ).

**Conclusions & Inferences:** The RDC may objectively assess treatment outcome in patients with achalasia, and can be recommended in the evaluation of achalasia.

## KEYWORDS

achalasia, high resolution esophageal manometry, multiple water swallow, rapid drink challenge test

## 1 | INTRODUCTION

Achalasia is a severe motility disorder produced by a degeneration of the neuronal plexuses of the esophagus, leading to an inadequate relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) and a lack of peristaltic contractions in the esophageal body.<sup>1,2</sup> Treatment of achalasia

consists in abolishing the resistance created by a nonrelaxing LES,<sup>3,4</sup> but about one-third of patients will need retreatment during the follow-up due to symptom recurrence or unsuccessful symptom improvement.<sup>4,5</sup> In these patients, an objective evaluation of treatment outcome will orientate the need for retreatment. Traditionally, timed barium esophagogram has been used to assess obstruction

**Abbreviations:** esophagogastric junction, EGJ; high resolution manometry, HRM; integrated relaxation pressure, IRP; lower esophageal sphincter, LES; rapid drink challenge test, RDC; receiver operating characteristic, ROC.

This work has been performed as part of the doctoral thesis in medicine of Dr Marin at the Autonomous University of Barcelona.

across the esophagogastric junction (EGJ), but the technique gives no information about intraesophageal pressures, requires radiology facilities and produces radiation to the patient.<sup>6</sup>

In the last years, the implementation of high resolution manometry (HRM) as the standard for the study of esophageal motility, has allowed the introduction of new tests to the classical single swallows protocol. The rapid drink challenge test (RDC), which consist in asking the patient to drink 200 mL of water as rapid as possible, has been proposed as a valuable test to detect obstruction across the EGJ in patients with achalasia and other esophageal disorders.<sup>7,8</sup> In recent studies, the normal range of pressure responses in healthy volunteers have been determined, and specific patterns of pressure responses have been described in patient populations with major and minor motility disorders.<sup>9,10</sup> Three different patterns of pressure responses to the RDC have been described: a normal hypopressive pattern, that is characteristic of healthy controls and patients with minor motility disorders, a hyperpressive nonobstructive pattern, that is observed in patients with major motility disorders, and an obstructive pattern that is characteristic of patients with achalasia.<sup>10</sup> However, in these studies only symptomatic patients with nontreated achalasia were included.

The aim of our study was to determine if successful treatment of achalasia can revert the obstructive pattern observed before treatment, and if this simple test could be useful in the follow-up of patients with achalasia. For that purpose, we developed two consecutive studies. In a development study, a RDC was performed in all patients with achalasia, either untreated or treated, referred to the Motility Lab for esophageal manometry, and a control group of healthy, nonsymptomatic volunteers. In a subsequent validation study, the responses to the RDC before and 8-12 weeks after treatment were compared in patients with newly diagnosed achalasia. Additionally, in an ancillary study, the correlation between esophageal pressurization and bolus clearance after the RDC was assessed using high resolution impedance manometry.

## 2 | MATERIAL AND METHODS

### 2.1 | Experimental design and patients

In two consecutive studies the responses to a rapid drink challenge test were evaluated in 26 healthy volunteers without esophageal symptoms (16 women and 10 men; age range 18-68 years), and 103 consecutive patients with achalasia (40 women and 63 men; age range 10-88 years) referred to the Motility lab for high resolution esophageal manometry:

1. Development study: One RDC was performed in 20 healthy volunteers (13 women and 7 men; age range 18-68 years) without esophageal symptoms (Eckardt symptom score = 0), 63 patients with nontreated, newly diagnosed achalasia (20 women and 43 men; age range, 10-88) and 21 patients with previously treated achalasia (10 women and 11 men; age range 14-84). Heller myotomy was the treatment modality in 91% of patients, and pneumatic dilatation in 9%. According to

### Key Points

- About 1/3 of patients with achalasia will need retreatment in the follow-up of the disease, but there is not an ideal method to objectively assess the need for retreatment in patients with symptom recurrence.
- A rapid drink challenge test performed during high resolution esophageal motility, demonstrates an obstructive pattern of pressure responses in patients with achalasia, which is reversed to a nonobstructive pattern by successful treatment.
- Addition of the rapid drink challenge test to high resolution manometry can be recommended for objective evaluation of treatment outcome in patients with achalasia.

Chicago criteria 3.0,<sup>11</sup> patients were subclassified as type I (n = 39), type II (n = 37) and type III (n = 8) achalasia.

2. Validation study: 19 patients with nontreated, newly diagnosed achalasia (10 women and 9 men; age range 19-75 years) underwent one RDC before and 8-12 weeks after treatment of achalasia. According to Chicago criteria 3.0,<sup>11</sup> patients were subclassified as type I (n = 5), type II (n = 12) and type III (n = 2) achalasia. Six patients were treated with Heller myotomy, seven patients with pneumatic dilatation, and six patients with per-oral endoscopic myotomy (POEM).

Before each RDC, the clinical severity of achalasia was scored using the Eckardt symptom score.<sup>12</sup>

The protocol for the study had been previously approved by the Institutional Review Board of the Germans Trias i Pujol University Hospital, and all subjects gave written informed consent before participating in the study.

### 2.2 | RDC protocol

High resolution esophageal manometry (HRM) was performed to all the participants using a solid-state HRM assembly with 36 circumferential sensors spaced at 1-cm intervals (Manoscan 360°, Given Imaging, Yoqneam, Israel). In each patient, we performed the standard HRM-protocol, followed by one RDC. On the day of the study, participants were intubated after a 6-hour fast. The manometric probe was introduced transnasally in a sitting participant, and positioned to record from the hypopharynx to the stomach with at least three intragastric sensors. The catheter was fixed in place by taping it to the nose, and the participant was asked to lie down in supine position to start the recording. Once the standard HRM-protocol (ten 5-mL water swallows at 30 s intervals) finished, the patient sat down, and was asked to drink 200 mL of water as quick as possible using a straw. When multiple swallow finished, postswallow pressure activity was recorded during 1 additional minute.

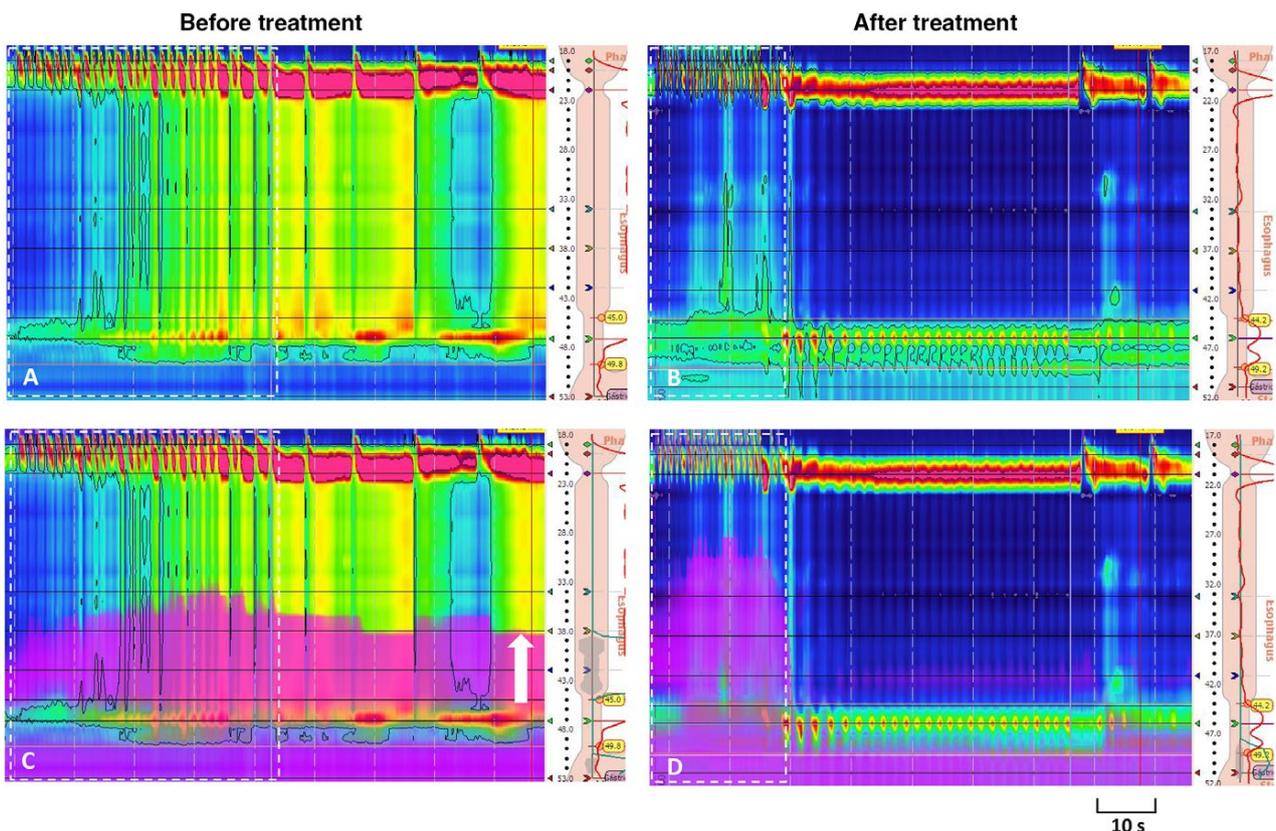
### 2.3 | Ancillary study

In six healthy subjects (three women and three men; age range 24-50 years), and six consecutive patients participating in the validation study (five women and one man; age range 37-72 years), HRM and RDC test were performed with high resolution impedance manometry. According to Chicago criteria 3.0,<sup>11</sup> one patient was classified as type I and five patients as type II achalasia. All patients in the ancillary study were treated with POEM. In these studies, we used a catheter that incorporated, in addition to 36 solid state circumferential pressure sensors, 19 metal rings spaced 2 cm apart to facilitate 18 impedance recordings along the esophagus (ManoScan ESO Z Catheter, Given Imagine, Duluth, GA). In these studies, the RDC was performed with 50% saline instead for water.

### 2.4 | Data analysis

Manometric data were analysed using the Manoview analysis software (Manoview 2.0, Given Imaging, Yoqneam, Israel). The data obtained during the standard HRM protocol was analysed

following the parameters proposed by the Chicago consensus, and patients were diagnosed accordingly.<sup>11</sup> The data obtained during the RDC was analysed as previously described.<sup>9,10</sup> In short, pressurizations of the esophageal body above 20 mm Hg were detected using the isobaric contour tool to calculate the number of pressure increments and the percentage of time with a pressure over 20 mm Hg during the swallow period (Figure 1). The pressure gradient across the EGJ was calculated as the difference between the mean esophageal pressure recorded in the sensor located 2 cm above the proximal limit of the EGJ, and the mean gastric pressure recorded in the sensor located 2 cm caudal to the lower limit of the EGJ. Based on these measurements, patients were then classified to one of the previously described patterns of response to the RDC<sup>10</sup>: (a) Hypopressive or normal pressure pattern, defined as <2 pressurizations in the esophageal body above 20 mm Hg, <8% of time with intraesophageal pressure above 20 mm Hg, and pressure gradient across the EGJ < 4 mm Hg; (b) Brief hyperpressive pressure pattern, defined as parameters in between the normal and obstructive pattern, and (c) Prolonged hyperpressive or obstructive pressure pattern, defined as two or more of the following: >6 pressurizations above 20 mm Hg, >20% of swallow



**FIGURE 1** Example of the recording of a rapid drink challenge test in one patient before (left panels A and C) and after (right panels B and D) treatment. Pressurization of the esophageal body during the drink period (inside the white boxes) measured by the isobaric contour 20 mm Hg, and the esophago-gastric pressure gradient, returned to normal levels after treatment (B). The lower panels C and D show esophageal impedance (purple color). Note that after treatment there is an immediate emptying of the esophagus, whereas before treatment sustained pressurization of the esophageal body is associated to retention of the water column (arrow)

time with a pressure above 20 mm Hg, and/or a pressure gradient across the EGJ >11 mm Hg.

In the ancillary study, the height of the liquid column 1 minute after completion of the RDC was calculated using the smart mouse tool from the proximal aspect of the EGJ high-pressure zone to the top of the purple topographic signal, as previously described by Cho et al<sup>13</sup> (Figure 1).

## 2.5 | Statistical analysis

Mean values ( $\pm$ SEM) of the parameters measured along the study in each diagnostic group were calculated. Comparison of the pressure responses between groups in the development study was performed using the ANOVA test if application conditions were satisfied according to Levene's test for homogeneity of variables and Shapiro-Wilk test for normality. Alternatively, the Kruskal-Wallis test for non-parametric data was used. Post hoc analyses were performed using the Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U* test, as corresponded. The paired *t*-test and the Wilcoxon-rank test were used for comparisons of treatment outcomes in the validation study. Correlation of pressure responses, dysphagia scores and height of bolus retention were examined by linear regression analysis. Comparisons between pressure patterns and clinical success were performed by the chi-square test or the Fisher exact test, as corresponded. The Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was used to determine sensitivity and specificity of the obstructive pressure pattern.

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Development study

All healthy subjects completed the RDC test uneventfully. By contrast, the RDC test could not be successfully evaluated in 15 patients with nontreated achalasia and five patients with treated achalasia due to regurgitation and cough in 12 patients, and insufficient intubation across the EGJ in eight patients. So, finally 48 patients with nontreated achalasia and 16 patients with treated achalasia were fully evaluated. In patients with treated achalasia, treatment was performed 12 $\pm$ 3 years before the study. In 13

patients the test was performed as a routine control and in three patients the test was performed because they complained of symptom recurrence.

#### 3.1.1 | Pressure responses during the RDC

Healthy subjects spent shorter time to complete the RDC than patients with nontreated achalasia, whereas patients with treated achalasia spent similar time to complete the RDC as healthy controls (Table 1).

Healthy subjects had virtually no pressurization of the esophageal body during the RDC, the pressure gradient across the esophago-gastric junction remained low, and there was a complete relaxation of the lower esophageal sphincter during the test (Table 1). Patients with nontreated achalasia had significantly greater pressurization of the esophageal body during the RDC, greater pressure gradient across EGJ, greater IRP and e-sleeve pressures than healthy controls (Table 1). By contrast, patients with treated achalasia showed a tendency towards normalization of all the measured parameters (Table 1). As a consequence, when participants were allocated to previously described pressure patterns,<sup>10</sup> no healthy control and only 19% of patients with previously treated achalasia showed an obstructive pattern, whereas 96% of patients with nontreated achalasia developed an obstructive pattern during the RDC ( $P < 0.001$ ; Figure 2).

#### 3.1.2 | Correlation between symptom severity and pressure responses to the RDC

Patients with nontreated achalasia referred significantly greater symptom severity as measured by the Eckardt score (score 7.0  $\pm$  0.3) than patients with treated achalasia (Eckardt score 3.3  $\pm$  0.6;  $P < 0.001$ ). Likewise, patients with an obstructive pattern during the RDC had significantly greater symptom severity (score 6.7  $\pm$  2.1) than patients with nonobstructive patterns (score 3.8  $\pm$  2.9;  $P < 0.001$ ).

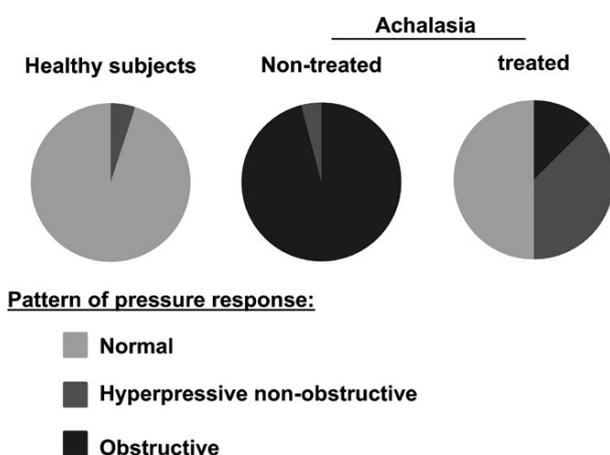
When considering patients with an Eckardt score above 3, we found a good correlation between the pressure pattern in response to the RDC and clinical severity, ( $P = 0.002$ ). Hence, an obstructive pattern during the RDC predicted scoring above 3 in the Eckardt

	Healthy subjects	Nontreated achalasia	Treated achalasia
Swallow time (s)	26 $\pm$ 3	36 $\pm$ 3*	29 $\pm$ 5
Swallow rate (swallow/s)	0.7 $\pm$ 0.09	0.5 $\pm$ 0.03	0.7 $\pm$ 0.05
e-sleeve (mm Hg)	5.6 $\pm$ 0.8	26 $\pm$ 2.8* <sup>#</sup>	6.3 $\pm$ 1
IRP (mm Hg)	1.9 $\pm$ 0.5	27 $\pm$ 3* <sup>#</sup>	8 $\pm$ 1*
EGJ-pressure gradient (mm Hg)	-1.9 $\pm$ 0.6	23 $\pm$ 2* <sup>#</sup>	5 $\pm$ 2*
Pressurizations >20 mm Hg (n)	0.2 $\pm$ 0.1	8 $\pm$ 0.7* <sup>#</sup>	3 $\pm$ 1*
% Time at 20 mm Hg	1 $\pm$ 1	47 $\pm$ 4 <sup>#</sup>	15 $\pm$ 5*

\* $P < 0.05$  vs health.

<sup>#</sup> $P < 0.05$  vs treated achalasia.

**TABLE 1** Pressure responses during a rapid drink challenge test (mean  $\pm$  SEM) in the development study



**FIGURE 2** Development study: Pattern of pressure responses to the rapid drink challenge test (RDC) in healthy controls, patients with nontreated achalasia and patients with previously treated achalasia. Note that most patients with nontreated achalasia have an obstructive pressure pattern, whereas no healthy control and only a small proportion of patients with treated achalasia have an obstructive pattern of pressure response to the RDC

scale with a sensitivity of 94%, and a specificity of 56%. However, the best prediction of the obstructive pressure pattern was for Eckardt score 5 or greater: sensitivity 90% and specificity 75%.

### 3.1.3 | Correlation between LES pressure during single bolus swallows and pressure responses to the RDC

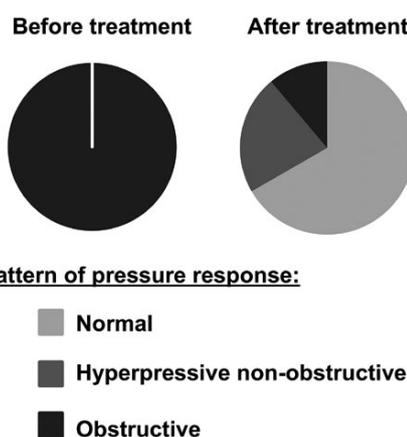
Patients with an obstructive pattern during the RDC had a significantly greater median IRP during single bolus swallow ( $23 \pm 2$  mm Hg) than patients with nonobstructive patterns ( $9 \pm 2$  mm Hg;  $P < 0.001$ ). Hence, when considering patients with a median IRP above 15 mm Hg, we found a good correlation between the pressure pattern in response to the RDC and EGJ-relaxation during single bolus swallow ( $P < 0.001$ ). Likewise, there was a good correlation between the mean IRP during single bolus swallow and the percentage of time with a pressure above 20 mm Hg ( $r = 0.446$ ;  $P = 0.001$ ), and the pressure gradient across the esophagogastric junction ( $r = 0.665$ ;  $P < 0.001$ ) during the RDC.

## 3.2 | Validation study

The RDC test could not be successfully evaluated in two patients with type 1 achalasia due to insufficient intubation across the EGJ, so finally 17 patients were fully evaluated.

### 3.2.1 | Pressure responses during the RDC

All patients showed an obstructive pattern of pressure responses to the RDC before treatment (Figure 3). Treatment of achalasia was followed by a significant decrease in all parameters tested (Table 2),



**FIGURE 3** Effect of treatment of achalasia on the pattern of pressure responses to the rapid drink challenge test (RDC) in the validation study. Note that treatment of achalasia reversed the obstructive pattern of pressure responses to the RDC in most patients

**TABLE 2** Pressure responses during a rapid drink challenge test (mean  $\pm$  SEM) in the validation study

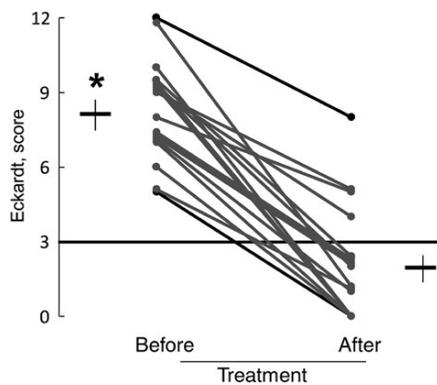
	Before treatment	After treatment
Swallow time (s)	$36 \pm 3$	$30 \pm 5$
Swallow rate (swallow/s)	$0.4 \pm 0.03$	$0.6 \pm 0.02$
e-sleeve (mm Hg)	$28.9 \pm 3.4$	$9.3 \pm 1.7^*$
IRP (mm Hg)	$30.1 \pm 3.9$	$9.1 \pm 1.7^*$
EGJ-pressure gradient (mm Hg)	$23.6 \pm 2.4$	$5.1 \pm 1.7^*$
Pressurizations > 20 mm Hg (n)	$7.7 \pm 0.7$	$2.2 \pm 0.8^*$
% Time at 20 mm Hg	$56.1 \pm 5.5$	$6.5 \pm 3.9^*$

\* $P < 0.05$  vs before treatment.

only 2 patients (11%) had a persistent obstructive pattern after treatment ( $P < 0.001$ ), and complete normalization of the pressure pattern was achieved in 66% of patients after treatment (Figure 3).

### 3.2.2 | Correlation between symptom severity and pressure responses to the RDC

Mean Eckardt score decreased from  $8.3 \pm 0.6$  before treatment to  $1.9 \pm 0.5$  post-treatment ( $P < 0.001$ ). When individual data were analysed, Eckardt score decreased after treatment in all patients, but four patients still referred an Eckardt score > 3 (Figure 4). Two of these patients were treated with Heller myotomy and the remaining two patients with pneumatic dilatation. One of these patients referred an Eckardt score = 8 after treatment and persisted with an obstructive pattern during the RDC (Figure 4). The remaining three patients had a decrease in the score (scores 4, 5, and 5 after treatment) and an improvement in the pressure pattern during the RDC (from obstructive before treatment in all to normal pattern in two patients and nonobstructive hyperpressive pattern in the remaining subject). An additional



**FIGURE 4** Effect of treatment on symptom severity in patients with achalasia (validation study). Note that 4 patients still referred Eckardt score above 3 after treatment, but only one of these patients, and one patient without symptoms after treatment remained with an obstructive pressure pattern after treatment (black line). In all the remaining patients (gray line), improvement of clinical symptoms after treatment was associated to reversion of the obstructive pressure pattern in response to the rapid drink challenge test (\* $P < 0.05$ )

patient had a persistent obstructive pattern after treatment, even though the Eckardt score improved to 0. Hence, there was an excellent correlation between the pressure pattern and clinically significant symptoms defined as an Eckardt score above 3 ( $P < 0.001$ ), and also a good correlation between the Eckardt score and the number of pressurizations above 20 mm Hg ( $r = 0.55$ ;  $P < 0.001$ ), the percentage of time with pressurization above 20 mm Hg ( $r = 0.60$ ;  $P < 0.001$ ) and the pressure gradient across the EGJ ( $r = 0.69$ ;  $P < 0.001$ ). An obstructive pattern during the RDC predicted the presence of Eckardt score above 3 with a sensitivity of 95% and a specificity of 81%, and the best discrimination of the obstructive pressure pattern was for Eckardt score 5 or greater, with a sensitivity of 95% and specificity of 88%.

### 3.2.3 | Correlation between LES pressure during single bolus swallows and pressure responses to the RDC

Median IRP decreased from  $29 \pm 3$  mm Hg before treatment to  $10 \pm 3$  mm Hg post-treatment ( $P < 0.001$ ). Overall, there was a good correlation between having a median IRP  $> 15$  mm Hg during single bolus swallow and development of an obstructive pattern during the RDC ( $P < 0.001$ ). Likewise, there was a good correlation between the median IRP during single bolus swallow and the percentage of time with a pressure above 20 mm Hg ( $r = 0.594$ ;  $P < 0.001$ ), and the pressure gradient across the esophagogastric junction ( $r = 0.728$ ;  $P < 0.001$ ) during the RDC.

## 3.3 | Ancillary study

### 3.3.1 | Impedance responses to the RDC

Treatment was successful in all patients (Eckardt score 3 or less after treatment), and all six patients reverted the pressure pattern

in response to the RDC from an obstructive pressure pattern before treatment to a normal pressure pattern after treatment. Healthy controls had no retention of the swallowed water at the end of the RDC (impedance column height  $0.3 \pm 0.3$  cm). In patients, normalization of the pressure pattern following successful treatment was associated to a decrease in the height of the liquid column retained, from  $12.7 \pm 2.0$  cm before treatment ( $P < 0.001$  vs healthy controls) to  $4.0 \pm 1.9$  cm after treatment ( $P = 0.011$  vs before treatment, and  $P = 0.082$  vs health). The height of the liquid column retained correlated with the percentage of time with a pressure above 20 mm Hg ( $r = 0.765$ ;  $P = 0.004$ ), and the pressure gradient across the esophagogastric junction ( $r = 0.626$ ;  $P = 0.029$ ) during the RDC. Consequently, an obstructive pattern during the RDC predicted the presence of esophageal retention (water column  $> 7$  cm) with a sensitivity of 100% and a specificity of 83% ( $P = 0.015$ ).

## 4 | DISCUSSION

In this prospective, controlled study we have shown that patients with achalasia develop an obstructive pattern of pressure responses during a RDC measured with high resolution esophageal manometry, which reverts to nonobstructive patterns after successful treatment of achalasia. Moreover, pressure responses to the RDC before and after treatment correlate with clinical symptoms, measured by the Eckardt score, with the column of liquid retained after the test, measured with intraluminal impedance, and with relaxation of the LES during single bolus swallows.

It has been reported that about one third of patients with achalasia will need retreatment during the follow-up due to symptom recurrence or unsuccessful symptom improvement.<sup>4,5</sup> There is not an ideal method to assess the need of retreatment when a patient complains of symptom recurrence. The most used methods are assessment of the lower esophageal sphincter relaxation by esophageal manometry and retention of the barium column by timed barium esophagogram.<sup>6,14-16</sup> However, none of these methods is the ideal one, because manometry cannot assess bolus retention, and barium esophagogram produces radiation and gives no information of the esophageal pressures. The introduction of HRM has opened new possibilities for the study of esophageal motility. In addition to the standard single bolus swallow protocol, different multiple swallow tests have been developed. The multiple rapid swallow test consists in drinking 10 mL of water fractioned in 4-5 small boluses. This test has been shown to assess inhibitory and excitatory mechanisms and can be clinically useful to determine the peristaltic reserve in patients with ineffective esophageal motility.<sup>8,17-19</sup> The rapid drink challenge test is performed by asking the patient to drink 200 mL of water as quick as possible.<sup>8,9,20</sup> Different groups have shown the potential of this test to discriminate patients with obstruction across the EGJ. In patients with dysphagia after fundoplication, outlet obstruction across the esophagogastric junction was detected more commonly during the 200-ml RDC than during single swallows,<sup>21</sup> an altered IRP during the RDC discriminates healthy controls from patients with

EGJ dysfunction of different origin,<sup>7</sup> and esophageal shortening and panesophageal pressurization during the RDC test are common findings in patients with EGJ outflow obstruction.<sup>22</sup> In a recent study from our group, we have described that the RDC produces specific patterns of pressure responses in patients with specific motor disorders.<sup>10</sup> Healthy controls and patients with minor motility disorders develop a hypopressive pattern with complete inhibition of the pressure of the esophageal body and LES, whereas patients with nontreated achalasia develop an obstructive pattern with pressurization of the esophageal body and a great pressure gradient across the EGJ. This obstructive pattern is different from the brief hyperpressive pattern observed in patients with major motility disorders, but no obstruction across the EGJ. In a subsequent multicenter study in a large cohort of healthy subjects, the normal range of pressure responses to the RDC was established.<sup>9</sup> In the present study, we used these new developed metrics to assess the responses to the RDC in two consecutive protocols. In the development protocol we included a group of healthy controls, and all patients sent to our Lab with achalasia, both nontreated patients and previously treated patients, and in a subsequent validation study all patients with newly diagnosed achalasia were studied before and 8-12 weeks after treatment. In both studies we have confirmed that patients with nontreated achalasia fit in the previously described obstructive pattern of pressure responses to the RDC. In addition, we have shown that treatment of achalasia is followed by a normalization of the pressure pattern in response to the RDC, suggesting that reversal of the obstructive pattern may be an indicator of treatment success in achalasia.

Improvement in the pressure responses elicited by the RDC was associated to an improvement in the severity of clinical symptoms scored by patients. Symptom severity was graded using the Eckardt symptom score, a scoring system that in addition to dysphagia, evaluates other clinically relevant symptoms associated to achalasia like retrosternal pain, regurgitation and weight loss. The Eckardt symptom score has been largely employed to assess treatment success, and has been recently validated by the Chicago group.<sup>12,23</sup> In both studies (development and validation) symptom severity was significantly greater in patients with an obstructive pattern, and in both studies we found an excellent correlation between symptom severity scored by patients, and the pattern of pressure responses to the RDC. Using ROC-curve analysis we found that the obstructive pattern in response to the RDC predicted best severe symptoms (Eckardt score 5 or greater), but even for moderate symptoms (score > 3) the sensitivity of the obstructive pattern was over 90%, even though the specificity decreased somewhat. So, our results suggest that an obstructive pattern in response to the RDC may discriminate patients with severe symptoms that may benefit from retreatment of achalasia, from patients with mild or moderate symptoms, where the need for retreatment is not so clear.

LES-relaxation during single bolus swallow has also been proposed as a marker of obstruction across the EGJ that could be used for objective evaluation of the need for retreatment in patients with achalasia.<sup>14,16</sup> We found an excellent correlation between pressurization of the esophageal body and esophago-gastric pressure

gradient during RDC and the median IRP during single bolus swallow, and between the development of an obstructive pattern during RDC and lack of relaxation during single bolus swallow. This observation underscores that development of an obstructive pattern during the RDC correlates with obstruction associated to incomplete relaxation of the EGJ in patients with achalasia.

In addition to the evaluation of pressure responses to the RDC using HRM, in an ancillary study we evaluated the association between esophageal pressures and bolus retention using HRM with impedance. The use of intraluminal impedance instead for timed barium esophagogram has the advantage that it avoids radiation of the patient, and can be performed in a standard room at the Motility Lab. Cho et al compared the results of impedance after a RDC with timed barium esophagogram in patients with achalasia and found an excellent agreement between both techniques.<sup>13</sup> The authors concluded that HRM with impedance may be used as a single test to assess bolus retention and motor function in the management of achalasia. In our study, we found an excellent agreement between the pressure responses to the RDC and the height of the water column retained after the test, reflecting that intraesophageal pressurization is a phenomenon associated to EGJ obstruction and bolus retention, which reverts when obstruction is corrected by a successful treatment.

There are some weaknesses in the present study we have to acknowledge: First, the number of patients in the validation study is relatively small and the majority of patients achieved clinical remission according to the Eckardt score, which limits the possibility to better define the strength of the specificity of the test. Second, our observations are mainly circumscribed to initial symptom improvement, and cannot be extrapolated to late symptom recurrence. Third, a carefully standardized barium esophagogram could not be performed in our patients because most of them were referred from other Centers for HRM and a correlation between both techniques was not available. HRM with impedance was performed in a small number of patients, and retention of the bolus column was measured 1-min, and not 5-min after finishing the RDC.

In conclusion, using previously developed and validated metrics to assess the pressure responses to a RDC, we have consistently shown that development of a specific obstructive pressure pattern during the RDC is a marker of obstruction across the EGJ that correlates with symptom severity and LES relaxation in patients with achalasia, and that this pattern reverts after successful treatment of achalasia and correction of the obstruction across the EGJ. Hence, addition of this simple, easy to perform test to the HRM protocol can be used as a marker of persistent obstruction in patients with achalasia, and can be recommended to be routinely performed in patients undergoing successful HRM evaluation, as a complementary test to other validated techniques, like timed barium esophagogram, both during the diagnostic work-up, and in the follow-up of patients with achalasia.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Margarita Rodriguez, Bouchra Benslaïman, Rosa Serrano, and Conxa Julià for technical support. The study was

co-financed by a Grant from the Spanish Ministry of Health (Fondo de Investigaciones Sanitarias PI14/01703) and European Funds for Regional Development (FEDER). Dr Marin was supported by a Grant from The Catalan Society of Gastroenterology (Beca d'iniciació a la recerca) and Dr Caballero by a Grant from the Paraguayan Government (Programa Nacional de Becas de Postgrado en el Exterior - Don Carlos Antonio López, Fondo para la Excelencia en la Educación y la Investigación N° 19/2015).

## DISCLOSURES

The authors have nothing to disclose.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

IM acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, statistical analysis; NC acquisition of data, analysis and interpretation of data; CG-A Recruitment of patients, acquisition of data; JS study concept and design, analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content, statistical analysis; obtained funding.

## ORCID

Jordi Serra  <http://orcid.org/0000-0003-2120-6270>

## REFERENCES

- Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. The spectrum of achalasia: lessons from studies of pathophysiology and high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2013;145:954-965.
- Vaezi MF, Felix VN, Penagini R, et al. Achalasia: from diagnosis to management. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1381:34-44.
- Arora Z, Thota PN, Sanaka MR. Achalasia: current therapeutic options. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017;8:101-108.
- Krill JT, Naik RD, Vaezi MF. Clinical management of achalasia: current state of the art. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:71-82.
- Rohof WO, Salvador R, Annese V, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology*. 2013;144:718-725.
- Vaezi MF, Baker ME, Achkar E, Richter JE. Timed barium oesophagram: better predictor of long term success after pneumatic dilation in achalasia than symptom assessment. *Gut*. 2002;50:765-770. Accessed March 20, 2018.
- Ang D, Hollenstein M, Misselwitz B, et al. Rapid drink challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e12902.
- Elvevi A, Mauro A, Pugliese D, et al. Usefulness of low- and high-volume multiple rapid swallowing during high-resolution manometry. *Dig Liver Dis*. 2015;47:103-107.
- Marin I, Cisternas D, Abrao L, et al. Normal values of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in healthy subjects: results of a multicenter study. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:e13021.
- Marin I, Serra J. Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:543-553.
- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:160-174.
- Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology*. 1992;103:1732-1738. Accessed March 20, 2018.
- Cho YK, Lipowska AM, Nicodème F, et al. Assessing bolus retention in achalasia using high-resolution manometry with impedance: a comparator study with timed barium esophagram. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:829-835.
- Nicodème F, de Ruigh A, Xiao Y, et al. A comparison of symptom severity and bolus retention with Chicago classification esophageal pressure topography metrics in patients with achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:131-137.
- Rohof WO, Lei A, Boeckxstaens GE. Esophageal stasis on a timed barium esophagogram predicts recurrent symptoms in patients with long-standing achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:49-55.
- Kahrilas PJ, Peters JH. Evaluation of the esophagogastric junction using high resolution manometry and esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(SUPPL. 1):11-19.
- Fornari F, Bravi I, Penagini R, Tack J, Sifrim D. Multiple rapid swallowing: A complementary test during standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:718-725.
- Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(April):1-7.
- Price LH, Li Y, Patel A, Prakash GC. Reproducibility patterns of multiple rapid swallows during high resolution esophageal manometry provide insights into esophageal pathophysiology. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:646-653.
- Daum C, Sweis R, Kaufman E, et al. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:1-9.
- Wang YT, Tai LF, Yazaki E, et al. Investigation of dysphagia after antireflux surgery by high resolution manometry: impact of multiple water swallows and a solid test meal on diagnosis, management and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 1575-1583.
- Biasutto D, Mion F, Garros A, Roman S. Rapid drink challenge test during esophageal high resolution manometry in patients with esophago-gastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:e13293.
- Taft TH, Carlson DA, Triggs J, et al. Evaluating the reliability and construct validity of the Eckardt symptom score as a measure of achalasia severity. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30:e13287.

**How to cite this article:** Marin I, Caballero N, Guarner-Argente C, Serra J. Rapid drink challenge test for the clinical evaluation of patients with Achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:e13438. <https://doi.org/10.1111/nmo.13438>



## 5 RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

“Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders.”

En el primer estudio se muestran los resultados del test de sobrecarga con ingesta rápida de 200 ml de agua de un grupo de sujetos sanos y de un grupo de pacientes con trastornos motores esofágicos.

El test de RDC es un test bien tolerado y fácil aplicabilidad en todos los pacientes sometidos a una HRM.

La respuesta observada en los sujetos sanos durante dicho test consta de una relajación completa y mantenida del EEI, (objetivada mediante un IRP y e-sleeve <15 mmHg durante el test) así como de una relajación o falta de actividad total del cuerpo esofágico durante las degluciones (no evidencia de presurizaciones en el cuerpo esofágico, medidas a contorno isobárico de 20 y 30 mmHg). Los pacientes con diagnóstico de peristalsis ausente o con trastornos motores menores (peristalsis esofágica ineficaz y peristalsis fragmentada) presentan una respuesta motora durante el test similar al grupo de sujetos sanos con relajación completa del EEI (IRP y e-sleeve <15 mmHg) y con escasa o nula actividad del cuerpo esofágico. Así pues, este tipo de respuesta común en estos grupos (sujetos sanos, pacientes con peristalsis ausente y trastornos motores menores) se ha considerado el patrón de respuesta normal o hipopresivo.

La respuesta totalmente contraria a este grupo es la observada en los pacientes con acalasia. Estos pacientes presentan una falta de relajación del EEI durante las degluciones (IRP y e-sleeve > 15 mmHg) así como un gran aumento en la actividad presiva del cuerpo esofágico. Dicho aumento de la presurización del cuerpo esofágico viene objetivada por la presencia de numerosas presurizaciones panesofágicas del cuerpo esofágico durante las degluciones, que resultan en un % de tiempo con presión del cuerpo > 20 mmHg y en un gradiente de presión a través de la unión esofagogástrica aumentado. Este patrón de respuesta motor específico, observado en los

pacientes con acalasia, es el que denominamos el patrón obstructivo. Además, no se han objetivado diferencias significativas en la respuesta motora al test RDC en los diferentes subtipos de acalasia.

Finalmente están aquellos pacientes con diagnóstico de espasmo esofágico distal y esófago hipercontráctil. Estos pacientes presentaron una relajación completa del EEI durante el test RDC (IRP y esleeve > 15 mmHg) aunque con valores discretamente superiores respecto a los sujetos sanos. Respecto a la respuesta motora del cuerpo esofágico, presentaron una respuesta intermedia entre los sujetos sanos o con trastornos motores menores y los pacientes con acalasia. Así durante las degluciones se ha objetivado cierta actividad del cuerpo esofágico, con algunas presurizaciones panesofágicas resultando en un % de tiempo con presión > 20 mmHg y un gradiente de presión a través de la UEG significativamente menor que en los pacientes con acalasia. Este patrón de respuesta motor intermedio entre los sujetos sanos (patrón normal o hipopresivo) y los pacientes con acalasia (patrón obstructivo) es el que denominamos patrón hiperpresivo breve o no obstructivo.

Otro parámetro estudiado ha sido la actividad motora esofágica tras la finalización del test RDC. Así hemos observado como la mitad de los sujetos sanos presentaron una onda contráctil esofágica posterior de características normales, mientras que la otra mitad no presentó ninguna onda posterior. En ningún caso se observó la presencia de una onda contráctil simultánea al finalizar el test en grupo de sanos, hecho que fue más común en aquellos pacientes con trastornos mayores de la motilidad.

En este estudio y dada la amplia cohorte de pacientes, se han establecido los valores de normalidad (rangos de intervalo de confianza 5%-95%) en respuesta al test RDC para los diferentes parámetros evaluados:

- Número de presurizaciones del cuerpo esofágico medidos a contorno isobárico de 20 mmHg: < 2 presurizaciones
- Porcentaje de tiempo con presiones intraesofágicas superiores a 20 mmHg: <8%
- Gradiente de presión a través de la UEG: < 4 mmHg

- Onda contráctil posterior: no presencia de onda simultánea

Así con estos valores la mayoría de pacientes con trastornos motores hipopresivos (peristalsis ausente y trastornos motores menores) quedan incluidos bajo los valores de la normalidad establecidos (89% de los pacientes;  $p = 0.496$  vs 95% de los sanos). Por el contrario, el 94% de los pacientes con acalasia, el 85% de los pacientes con espasmo esofágico distal y el 43% de los de esófago hipercontráctil presentan alguno de estos parámetros fuera del rango de la normalidad.

Por otro lado, se han establecido los valores óptimos de corte para discriminar entre los patrones hiperpresivo breve y obstructivo en los parámetros nombrados. Esto son:

-Número de presurizaciones del cuerpo esofágico medidos a contorno isobárico de 20 mmHg: > 6 presurizaciones (sensibilidad 67%, especificidad 84%)

- Porcentaje de tiempo con presiones intraesofágicas superiores a 20 mmHg: >20% (sensibilidad 67%, especificidad 80%)

- Gradiente de presión a través de la UEG: < 11 mmHg (sensibilidad 71%, especificidad 80%)

Además, mediante el análisis de curvas ROC, hemos podido ver como la presencia de dos o más de los parámetros anteriores fuera de este rango presentan una sensibilidad del 70% y especificidad del 85% para distinguir entre ambos patrones de respuesta (hiperpresivo vs obstructivo).

En este primer trabajo se ha evaluado la respuesta al test RDC en aquellos pacientes con resultado normal de acuerdo a los criterios estándar de HRM. Así, según los últimos criterios de Chicago, el 83% de los pacientes con manometría normal, presentan un patrón de respuesta normal al test de RDC.

Finalmente hemos querido estudiar la correlación entre los patrones motores específicos en respuesta al test y la clínica referida por los pacientes, objetivándose de manera global una buena correlación entre dichos patrones de respuesta y la presencia de disfagia, dolor torácico y regurgitación. ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$  y  $p = 0.002$ , respectivamente). La presencia de una onda

peristáltica simultánea posterior al test, de manera individual, se ha correlacionado con la presencia de disfagia ( $p < 0.001$ ) y con dolor torácico ( $p = 0.004$ ) pero no con la regurgitación. Finalmente, la presencia de pirosis no se correlaciona con los patrones de respuesta ni con la presencia de onda simultánea posterior.

## "Normal values of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in healthy subjects: Results of a multicenter study".

En este segundo estudio se muestran los resultados obtenidos al realizar el test de sobrecarga con 100 y 200 ml en una cohorte de voluntarios sanos de diferentes edades y países europeos y suramericanos mediante HRM.

Tanto el test realizado con 100 como con 200 ml de agua es bien tolerado en todos los sujetos sanos, habiéndose evidenciado, de manera lógica, un mayor tiempo necesario para completar el test en aquellos con 200 ml.

Los sujetos sanos presentan una relajación completa y mantenida del EEI justo tras el inicio de las degluciones (media IRP  $< 3$  mmHg) tanto a los 100 como a los 200 ml. De la misma manera ambos grupos (100 y 200 ml), presentan una inhibición completa de la actividad del cuerpo esofágico. Así el IC 95% del test realizado a 200 ml se encuentra en menos de 3 presurizaciones a contorno isobárico de 20 mmHg y menos de 2 a contorno de 30 mmHg. En el test de RDC realizado con 100 ml, no se ha observado ninguna presurización del cuerpo. Por lo tanto, de manera consecuente, el % de tiempo con presión  $>$  a 20 y 30 mmHg durante el test resulta muy baja y el gradiente de presión a través de la UEG resulta negativo para ambos grupos.

Los valores establecidos de normalidad en respuesta motora esofágica al test de RDC (según IC 5-5%) quedan resumidos en la tabla 7.

	200 mL					100 mL				
	Mean	Error tip	SD	P5	P95	Mean	Error tip	SD	P5	P95
Time (s)	24	1	10	12	47	16*	1	7	8	26
Swallow (N)	14	0	5	7	25	10*	1	4	6	18
Swallow rate	0.7	0.05	0.44	0.2	1.6	0.8	0.1	0.45	0.38	1.7
Pressurizations at 20 mm Hg (N)	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
% Time at 20 mm Hg	1	0	2	0	8	0	0	0	0	0
Pressurizations at 30 mm Hg (N)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
% Time at 30 mm Hg	0	0	2	0	5	0	0	0	0	0
e-sleeve mean (mm Hg)	3	0	3	0	10	4	1	4	0	13
IRP mean (mm Hg)	3	0	4	-2	12	3	1	4	-3	8
Gradient across EGJ (mm Hg)	-1	0	3	-6	4	-4*	0	4	-10	1

\*P<.05 vs 200 mL.

## Tabla 7

Al completarse el test, se evidencia la presencia de una onda peristáltica contráctil en la mitad de los sujetos sanos, siendo esta onda peristáltica de baja amplitud (DCI <450 cm.s.mmHg) en el 34% del grupo de 200 ml y en el 50% del grupo de 100 ml. La presencia de una onda posterior hipercontráctil o simultánea es excepcional.

Finalmente, en este segundo trabajo se ha evaluado el aclaramiento del bolo ingerido mediante HRIM. Así se ha visto como el aclaramiento completo del bolo (IC 95) se produce a los 7 segundos en el grupo de 200 ml y a los 5 segundos en el grupo de 100 ml. Pasados 30 segundos de finalizar el test, en ambos grupos se ha objetivado el aclaramiento completo del bolo (altura de la columna retenida 0 cm) en todos los sujetos excepto uno.

## "Rapid drink challenge test for the clinical evaluation of patients with achalasia"

En el tercer y último trabajo se han evaluado los patrones de respuesta motoras al test de RDC en un grupo de sujetos sanos, un grupo de acalasia no tratada y un grupo de acalasia ya tratada. Además, se ha realizado un estudio de validación, donde se han evaluado los patrones en un mismo grupo de pacientes diagnosticados de acalasia, antes y después de su tratamiento. De manera complementaria y un reducido grupo de estos pacientes se ha evaluado dicha respuesta además mediante la realización de HRIM.

Todos los sujetos sanos presentan un patrón de respuesta motor al test RDC hipopresivo o normal, así como la gran mayoría de los pacientes con acalasia no tratada presentan un patrón de respuesta obstructivo, de acuerdo a los parámetros y criterios previamente descritos en los anteriores trabajos. Por otro lado, evidenciamos como la mayoría de los pacientes con acalasia tratada presenta una tendencia a normalizar todos los parámetros evaluados (relajación EEI, presurizaciones del cuerpo esofágico, % tiempo a presión > 20 mmHg y gradiente de presión a través de la UEG) mientras que un 16% de los mismos, presenta persistencia de un patrón obstructivo en respuesta al test.

De la misma manera se ha visto como los pacientes con acalasia no tratada presentan un mayor grado de disfagia y de puntuación en la escala de Eckardt respecto a los pacientes con acalasia tratada. La presencia de sintomatología más grave (Eckardt > 3) se correlaciona con la presencia de un patrón de respuesta obstructivo, siendo una puntuación de Eckardt >5 el mejor factor predictivo para la presencia del patrón obstructivo (sensibilidad 90% y especificidad 75%).

En el estudio de validación hemos podido ver como todos los pacientes presentaban un patrón de respuesta obstructivo antes del tratamiento de la acalasia. Tras el tratamiento, se objetivó de manera significativa, una normalización completa del patrón de respuesta motor en el 66% de los pacientes, permaneciendo un 11% de ellos con un patrón obstructivo. Además, de manera global, la respuesta clínica fue consecuente, evidenciándose una

disminución significativa en la puntuación de Eckardt tras el tratamiento. Así se ha observado una excelente correlación entre el patrón de respuesta y un Eckardt < 3 y también entre la gradación de síntomas y el número de presurizaciones, el % de tiempo con presiones > 20 mmHg y el gradiente de presión a través de la UEG.

Finalmente, se ha realizado un estudio complementario evaluando el aclaramiento del bolo ingerido en el grupo de pacientes antes y después del tratamiento. Se ha visto como la normalización del patrón de respuesta motor, a no obstructivo, va asociado de manera significativa, a la disminución de la altura de la columna retenida tras el test. Además, se ha objetivado como la altura de la columna retenida se correlaciona con el % de tiempo con presión > 20 mmHg y con el gradiente de presión a través de la UEG.



## 6 RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

El hallazgo fundamental de la presente tesis es que la adición de un test sencillo de sobrecarga, basado en la ingesta rápida de 200 ml de agua, en los pacientes sometidos a manometría esofágica, produce patrones de respuesta presivos específicos y distintos entre pacientes con diferentes grupos de patología motora esofágica, permitiendo diferenciar con claridad los pacientes que padecen una obstrucción a nivel de la UEG de aquellos que no la padecen. Además, estos patrones se asocian a la intensidad de síntomas referidos por los pacientes, y revierten a patrones normales tras un tratamiento exitoso de la obstrucción.

La motilidad del esófago durante la deglución es el resultado del equilibrio entre mecanismos excitatorios e inhibitorios. Estudios anteriores mostraron que cuando se realizaban degluciones rápidas repetidas, mediante ingesta de 10 ml de agua repartida en 4-5 degluciones rápidas, se producía una inhibición de la actividad contráctil del cuerpo esofágico que se asociaba a la inhibición del tono del esfínter esofágico inferior (relajación), y que se seguía de una respuesta excitatoria normal que consistía en una contracción peristáltica de mayor potencia y una hipercontracción transitoria del esfínter esofágico inferior (6)(7)(8). Ya en el primer estudio de esta tesis, corroboramos que en respuesta a una cantidad muy superior de agua (200 ml) a la administrada en los estudios con degluciones múltiples (10 ml) los sujetos sanos presentan una inhibición completa de la actividad motora del cuerpo esofágico y del esfínter esofágico inferior, pero sin embargo solamente observamos la respuesta excitatoria posterior en una parte de estos sujetos sanos. Este hallazgo fue corroborado en un segundo estudio multicéntrico realizado en una cohorte de más de 100 sujetos sanos en los que establecimos los valores de normalidad de este procedimiento realizado de forma prospectiva y estandarizada. En este estudio se corroboró la normal inhibición de la actividad presiva del cuerpo esofágico y del EEI durante la ingesta, tanto de 100 como de 200 ml de agua, pero solamente se observó una onda contráctil posterior en aproximadamente la mitad de los sujetos sanos que participaron en el estudio. Este hallazgo es de

gran importancia ya que el test de degluciones múltiples ha mostrado ser útil para demostrar la presencia de reserva funcional contráctil en pacientes con motilidad esofágica ineficaz (8)(49)(86), y la ausencia de onda posterior hipercontráctil se ha asociado a un mayor desarrollo de disfagia en pacientes sometidos a funduplicatura (91), por lo que se recomienda este test como una herramienta útil en la valoración prequirúrgica de estos pacientes. Así pues, podemos concluir de estos primeros trabajos que, a diferencia del test de degluciones múltiples con 10 ml de agua, el test de sobrecarga con 200 ml de agua no es útil en la evaluación de la reserva funcional contráctil de los pacientes con motilidad esofágica ineficaz, ya que la ausencia de onda contráctil posterior es común en los sujetos sanos.

Por el contrario, cuando en el primer estudio valoramos las respuestas al test de sobrecarga en diferentes grupos de pacientes con todo el espectro de trastorno motores esofágicos, observamos que la ausencia de actividad presiva durante la deglución característica de los sujetos sanos, solamente la compartían los pacientes con trastornos “hipocontráctiles” de la motilidad (peristalsis ausente, motilidad esofágica inefectiva y peristalsis fragmentada), mientras que un grupo importante de pacientes con trastornos mayores “hipercontráctiles” (espasmo esofágico distal y esófago hipercontráctil) y la mayoría de los pacientes con acalasia no tratada mostraban actividad presiva en el cuerpo esofágico durante la deglución. La causa última de esta anormal presurización del cuerpo esofágico durante la sobrecarga por deglución rápida no ha quedado bien establecida. En los pacientes con acalasia no tratada y obstrucción a nivel de la UEG, la intensa presurización del cuerpo esofágico que se observa durante el RDC podría indicar una respuesta motora de lucha para intentar superar la obstrucción que produce la UEG, o simplemente reflejar un incremento de presión en el cuerpo esofágico resultante del acúmulo del líquido retenido como causa de la alteración en el vaciamiento esofágico. De hecho, en un tercer estudio en pacientes con acalasia hemos observado combinando la manometría de alta resolución con la impedanciometría, que la intensidad de la presurización del cuerpo esofágico se asocia a la altura de líquido que queda retenido en el esófago tras el RDC. A diferencia de los pacientes con acalasia no tratada, los pacientes con trastorno mayores

hipercontráctiles no obstructivos presentan un incremento moderado de la presurización del cuerpo esofágico. De nuevo, estas presurizaciones breves podrían indicar una retención transitoria o momentánea del bolo ingerido, o bien una alteración de los mecanismos normales de inhibición del cuerpo esofágico con actividad contráctil de la musculatura esofágica. Sean cuales fueren las causas de esta presurización, estas observaciones nos han permitido desarrollar 3 herramientas específicas para la medición de la presurización del cuerpo esofágico (número de presurizaciones mayores de 20 mm Hg, porcentaje de tiempo con presión superior a 20 mm de Hg, y gradiente de presión esófago-gástrico) que nos han permitido definir 3 patrones presivos de respuesta al RDC: 1. Patrón normal o hiperpresivo; 2 Patrón hiperpresivo breve no obstructivo; y 3. Patrón hiperpresivo intenso o obstructivo.

Estos tres patrones de respuesta se han podido correlacionar con la clínica referida por los pacientes, tanto en el primer estudio con una amplia cohorte de pacientes afectos de múltiples patologías motoras esofágicas, como en el último estudio de esta tesis, en el que incluimos exclusivamente pacientes con acalasia. Así, en este último estudio en un grupo de pacientes con acalasia estudiados antes y después del tratamiento, comprobamos que el patrón de respuesta obstructivo al RDC que presentaron todos los pacientes antes del tratamiento, revertía a un patrón no obstructivo tras el tratamiento, observándose una excelente asociación entre el grado de disfagia medido mediante la escala de Eckardt antes y después del tratamiento, y la presurización del cuerpo esofágico medida de acuerdo a los parámetros previamente desarrollados. Además, tal y como hemos señalado anteriormente, la mejora sintomática y presiva tras el tratamiento de la acalasia, se asoció a una disminución objetiva de la altura de la columna de agua retenida en el cuerpo esofágico tras el RDC. Así pues, este test sí que se ha mostrado útil para valorar el grado de obstrucción a nivel de la UEG, lo que lo convierte en una herramienta de gran utilidad para valorar el tratamiento de los pacientes con trastornos motores esofágicos.

Actualmente, esta completamente aceptado que todos los pacientes con acalasia deben de ser tratados, bien sea mediante tratamientos endoscópicos o quirúrgicos, pero no está claro si los pacientes con otros trastornos motores,

como pacientes con obstrucción funcional o pacientes con otros trastornos mayores de la motilidad esofágica afectados de disfagia, también se beneficiarán de tratamientos que actúen sobre la UEG. Recientes estudio con miotomía peroral endoscópica han sugerido que además de los pacientes con acalasia, aquellos pacientes con un componente espástico como la acalasia tipo 3 o el espasmo esofágico difuso se pueden beneficiar de esta novedosa técnica terapéutica (92)(93). Resulta una hipótesis de futuro interesante pensar que la presencia o ausencia de un patrón obstructivo durante el RDC pueda permitir discriminar aquellos pacientes que se beneficiaran de este tipo de tratamiento. En el caso de pacientes diagnosticados de obstrucción funcional de acuerdo a los criterios diagnósticos actuales (criterios de Chicago 3.0), esto puede resultar muy importante ya que se ha descrito que aproximadamente en la mitad de los pacientes los síntomas desaparecen a pesar de no recibir ningún tratamiento específico (39)(94).

Por último, hemos observado que una pequeña proporción de pacientes afectados de síntomas esofágicos presentan una alteración de las respuestas al RDC a pesar de cumplir criterios estrictos de normalidad durante las degluciones simples estándar de la manometría esofágica. Igualmente, futuros estudios valorando la respuesta clínica y manométrica a tratamientos específicos son necesarios para determinar el significado clínico de estos hallazgos en estos pacientes.

Por último, constatar que recientes estudios publicados por otros grupos de trabajo internacionales han obtenido resultados similares a los descritos en esta tesis doctoral (94)(95)(96)(97)(98) por lo que existe un consenso internacional creciente en la introducción de estos test en el protocolo de la manometría esofágica, distinguiendo entre los test de deglución múltiple (4-5 degluciones total 10 ml de agua), que detectan la presencia de reserva funcional contráctil, y los test de sobrecarga por deglución rápida, que detectan la presencia de obstrucción a nivel de la unión esófago-gástrica.

## 7 CONCLUSIONES

1. Existen tres patrones de respuesta motores específicos al test de RDC que diferencian entre pacientes con trastornos motores esofágicos específicos. Estos son:

a. Patrón normal o hipopresivo. Se caracteriza por la inhibición completa de la actividad del cuerpo esofágico y la relajación completa del EEI. Es característico de los sujetos sanos y de los pacientes con trastornos menores de la motilidad esofágica y pacientes con peristaltismo ausente.

b. Patrón hiperpresivo breve. Se caracteriza por una relajación completa del EEI y una presurización breve del cuerpo esofágico. Es cracterístico de los pacientes con esófago hipercontráctil y espasmo esofágico distal.

c. Patrón obstructivo. Se caracteriza por la falta de relajación del EEI (IRP y e-sleeve >15 mmHg) y por la presurización prolongada del cuerpo esofágico. Es característico de los pacientes con acalasia no tratada.

2. Los sujetos sanos presentan una inhibición completa de la actividad presiva del cuerpo esofágico y de la UEG durante el RDC, pero solo en algunos casos presentan una onda contráctil posterior, por lo que este test no resulta útil para valorar la reserva funcional contráctil.

Los valores de normalidad (percentil 5-95 %) de cada uno de los parámetros presivos previamente identificados se han descrito mediante un estudio multicéntrico internacional en un grupo de mas de 100 sujetos sanos. (Valores de normalidad de los diferentes parámetros en la Tabla 6)

3. Los pacientes con acalasia no tratada presentan un patrón de respuesta obstructivo al test RDC que revierte a un patrón no obstructivo tras el tratamiento exitoso de la acalasia.

La presurización del cuerpo esofágico se asocia a la intensidad de los síntomas y a la magnitud de la retención del líquido ingerido, por lo que este test es útil para valorar de forma objetiva la obstrucción a nivel de la unión esófago-gástrica.

## 8 BIBLIOGRAFIA

1. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Jan;42(5):627–35.
2. Kahrilas PJ, Bredenoord a J, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout a JPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 Dec 3;160–74.
3. Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Kaufman E, Obrecht S, Fox M. Normative values and inter-observer agreement for liquid and solid bolus swallows in upright and supine positions as assessed by esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Jun;23(6):509-e198.
4. Bernhard A, Pohl D, Fried M, Castell DO, Tutuian R. Influence of bolus consistency and position on esophageal high-resolution manometry findings. *Dig Dis Sci.* 2008;53(5):1198–205.
5. Blonski W, Vela M, Hila A, Castell DO. Normal values for manometry performed with swallows of viscous test material. *Scand J Gastroenterol.* 2008 Jan;43(2):155–60.
6. Fornari F, Bravi I, Penagini R, Tack J, Sifrim D. Multiple rapid swallowing: a complementary test during standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Jul;21(7):718-e41.
7. Fox M. Multiple rapid swallowing in idiopathic achalasia: from conventional to high resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2007 Sep;19(9):780–1; author reply 782.
8. Elvevi A, Mauro A, Pugliese D, Bravi I, Tenca A, Consonni D, et al. Usefulness of low- and high-volume multiple rapid swallowing during high-resolution manometry. *Dig Liver Dis.* 2015;47(2):103–7.
9. Diamant N. Functional Anatomy and Physiology of swallowing and esophageal motility. In: Richter JE C DO, editor. *The Esophagus.* Wiley-Blackwell; 2012. p. 65–83.
10. Long JD OR. Anatomía, histología, embriología y anomalías del desarrollo del esófago. In: *Enfermedades digestivas y hepáticas Sleisenger y Fordtran.* 2008. p. 841–6.
11. Orlando ..... Anatomy, histology, embryology and developmental abnormalities of the esophagus. In: *Sleisenger.*
12. Liebermann, X. Meffert X. et al. Muscular equivalent of the lower esophageal

- sphincter. *Gastroenterology*. 1979;76:31–8.
13. Goyal RK SD. Functional anatomy and physiology of swallowing and esophageal motility. In: *The Esophagus*. 1999. p. 24–6.
  14. Clouse R DN. Funciones motora y sensitiva del esófago y alteraciones de la motilidad esofágica. In: *Enfermedades digestivas y hepáticas Sleisenger y Fordtran*. 2008. p. 855–66.
  15. Kuo B UD. Esophagus, anatomy and development. *GI Motil online*. 2006;
  16. Mashimo H KGR. Physiology of esophageal motility. *GI Motil online*. 2006;doi:10.1038/gimo3.
  17. Wood J. Cellular neurophysiology of enteric neurons. In: *Physiology of the gastrointestinal tract*. 2006. p. 629–63.
  18. Bredenoord AJ; Smout A. Physiologic and Pathologic Belching. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;772–5.
  19. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJPM. The Pathophysiology , Diagnosis and Treatment of Excessive Belching Symptoms. *Clin Syst Rev*. 2014;109(April):1196–203.
  20. Orive Cura V. Motilidad esofágica normal. In: Diaz-Rubio, editor. *Trastornos Motores del aparato digestivo*. Panamericana; 1996. p. 33–7.
  21. Patterson WG, Goyal RK HF. Oral cavity, pharynx and esophagus: esophageal motility disorders. *GI Motil online*. 2006;
  22. Meyer GW, Gerhardt DC C DO. Human response to rapid swallowing: muscle refractory period or neural inhibition? *AM J Physiol*. 1981;241:G129-36.
  23. Mittal R, Raj K GM. Sphincter mechanisms at the lower end of the esophagus. *GI Motil online*. 2006;
  24. Paterson W. Esophageal peristalsis. *GI Motil online*. 2006;
  25. Pohl, Daniel. Tutuian RC DO. Non-achalasia esophageal motility abnormalities. In: Richter JE C DO, editor. *The Esophagus*. Blackwell; 2012. p. 302–11.
  26. Weiss AH, Iorio N SR. Esophageal motility in eosinophilic esophagitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80:205.
  27. Martín Martín L, Santander C, Lopez Martín MC, Espinoza-Ríos J, Chavarría-Herbozo C, Gisbert JP M-OR. Esophageal motor abnormalities in eosinophilic esophagitis identified by high-resolution manometry. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:1447–50.
  28. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology*. 1992;103(6):1732–8.

29. Taft TH| D. A. Carlson | J. Triggs | J. Craft| K. Starkey | R. Yadlapati | D. Gregory | J. E.Pandolfino. Evaluating the reliability and construct validity of the Eckardt symptom score as a measure of achalasia severity. 2018;(December 2017):1–7.
30. Patel DA, Sharda R, Hovis KL, Nichols EE, Sathe N, Penson DF, et al. Patient-reported outcome measures in dysphagia: A systematic review of instrument development and validation. *Dis Esophagus*. 2017;30(5):1–23.
31. Madanick RD SN. Symptom overview and Quality of life. In: Richter JE C DO, editor. *The Esophagus*. Wiley-Blackwell; 2012. p. 3–28.
32. Fass R, Achem SR, Words K. Noncardiac Chest Pain: Epidemiology, Natural Course and Pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(2):110–23.
33. George N, Abdallah J, Gerson L, Fass R. Review article : the current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;43:213.
34. Farmer AD; Ruffle JK AQ. The role of esophageal hypersensitivity in functional esophageal disorders. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:91–9.
35. Grübel C, Hiscock R HG. Value of spatiotemporal representation of manometric data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:525–30.
36. Adams CEM, Brain RHF TJ. Ganglion cells in achalasia of the cardia. *Virchows Arch A Pathol Anal Histol*. 1976;372:75–9.
37. Aggesgrup S, Uddman R SF et al. Lack of vasoactive intestinal polypeptide nerves in esophageal achalasia. *Gastroenterology*. 1983;84:924–7.
38. Spechler SJ CD. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut*. 2001;49:145–51.
39. FERNANDEZ M-TP. Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry. 2016;116–26.
40. Kimmel JN, Carlson DA, Hinchcliff M, Carns MA, Aren KA, Lee J PJ. The association between systemic sclerosis disease manifestations and esophageal high-resolution manometry parameters. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:1157–65.
41. Kontrurek JW, Gillissen A DW. Diffuse esophageal spasm: a malfunction that involves nitric oxide? *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:1041–5.
42. Carlson DA, Ravi K, Kahrilas PJ, Gyawali CP, Bredenoord AJ, Castell DO, et al. Diagnosis of Esophageal Motility Disorders : Esophageal Pressure Topography vs . Conventional Line Tracing. 2015;(April):967–78.
43. Tututian R C DO. Classification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:230–6.
44. Lamb PJ, Griffin SM. *the Oesophagus*. 2011;1–15.

45. Ghosh SK, Pandolfino JE, Kwiatek M a, Kahrilas PJ. Oesophageal peristaltic transition zone defects: real but few and far between. *Neurogastroenterol Motil.* 2008 Dec;20(12):1283–90.
46. Herbella FA, Tedesco P, Nipomnick I, Fisichella PM PM. Effect of partial and total laparoscopic fundoplication on esophageal body motility. *Surg Endosc.* 2007;21:285–8.
47. Jain A, Baker JR, Chen JW. In ineffective esophageal motility, failed swallows are more functionally relevant than weak swallows. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(6):4–6.
48. Tututian R. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1011–9.
49. Tutuian R, Vela MF, Balaji NS, Wise JL, Murray JA, Peters JH, et al. Esophageal function testing with combined multichannel intraluminal impedance and manometry: Multicenter study in healthy volunteers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(3):174–82.
50. Clouse R, Staiano A, Alrakawi A et al. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2720–30.
51. Marin I SJ. Técnicas y procedimientos para explorar el esófago. In: *Práctica clínica en Gastroenterología y Hepatología.* 2016. p. 135–9.
52. Fox MR, Bredenoord a J. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut.* 2008;57(3):405–23.
53. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Challenging the Limits of Esophageal Manometry. *Gastroenterology.* 2008;134(1):16–8.
54. Fox M SR. Future directions in esophageal motility and function-new technology and methodology. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(1):48–56.
55. Gosh S, Pandolfino J, Zhang Q et al. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *AM J Physiol.* 2006;290:G988-8.
56. Kahrilas PJ, Sifrim D. High-Resolution Manometry and Impedance-pH/Manometry: Valuable Tools in Clinical and Investigational Esophagology. *Gastroenterology.* 2008;135(3):756–69.
57. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Mar;24 Suppl 1:57–65.
58. Bredenoord A, Fox M. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(SUPPL. 1):57–65.

59. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M KP. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293:878–85.
60. Sifrim D, Janssens J VG. A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus. *Gastroenterology.* 1992;103:876–82.
61. Behar J BPP. Pathogenesis of simultaneous esophageal contractions in patients with motility disorders. *Gastroenterology.* 1993;105:111–8.
62. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord a J, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Aug;21(8):796–806.
63. Roman S, Lin Z; Pandolfino J KP. Distal Contraction Latency: measure of propagation velocity optimized for esophageal pressure topography studies. *Am J gastroenterol.* 2011;106:443–51.
64. Pandolfino JE, Leslie E, Luger D, Mitchell B, Kwiatek M a, Kahrilas PJ. The contractile deceleration point: an important physiologic landmark on oesophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2010 Apr;22(4):395–400, e90.
65. Roman S. Weak peristalsis in esophageal pressure topography: classification and association with dysphagia. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:349–56.
66. Ghosh SK, Janiak P, Fox M, Schwizer W, Hebbard GS BJP-. Physiology of the oesophageal transition zone in the presence of chronic bolus retention: studies using concurrent high resolution manometry and digital fluoroscopy. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;(20):750–9.
67. Pandolfino JE, Ghosh SK, Lodhia N, Kahrilas PJ. Utilizing intraluminal pressure gradients to predict esophageal clearance: A validation study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):1898–905.
68. Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ, Pandolfino JE KPF. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2009;(13):2219–25.
69. Fox M, Hebbard G JP et al. High-resolution manometry predicts the success of oesophageal bolus transport and identifies clinically important abnormalities not detected by conventional manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:533–42.
70. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: A New Clinically Relevant Classification by High-Resolution Manometry. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1526–33.
71. Salvador R, Costantini M ZG al. The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J*

- Gastrointest Surg. 2010;14:1635–45.
72. Pratap N, Kalapala R DS et al. Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17:48–53.
  73. Pandolfino JE, Roman S CD et al. Distal esophageal spasm in high resolution esophageal pressure topography: defining clinical pheno- types. *Gastroenterology.* 2011;(141):469–75.
  74. Roman S, Pandolfino J, Chen J BL et al. Phenotypes an clinical context of hypercontractility in high resolution pressure topography. *Am J Gastroenterol.* 2011;
  75. Bulsiewicz WJ, Kahrilas PJ, Kwiatek MA, Ghosh SK, Meek A PJ. Esophageal pressure topography criteria indicative of incomplete bolus clearance: a study using high-resolution impedance manometry. *Am J Gastroenterol.* 2009;(104):2721–8.
  76. Patel A, Cassell B et al. Comparison of motor diagnoses by Chicago Classification versions 2.0 and 3.0 on esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(7):1–17.
  77. Imam H, Shay S, Ali A, Baker M. Bolus transit patterns in healthy subjects: a study using simultaneous impedance monitoring, videoesophagram, and esophageal manometry. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005 May;288(5):G1000-6.
  78. Simren, Silny, Holloway et al. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. *Gut.* 2003;52:784–90.
  79. Gyawali CP, Bredenoord a J, Conklin JL, Fox M, Pandolfino JE, Peters JH, et al. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Feb;25(2):99–133.
  80. Cho YK, Lipowska AM, Nicodème F, Teitelbaum EN, Hungness ES, Johnston ER, et al. Assessing bolus retention in achalasia using high-resolution manometry with impedance: a comparator study with timed barium esophagram. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jun;109(6):829–35.
  81. Roman S. Impact of display alternatives in determination of bolus handling: A study using high resolution manometry with impedance response. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(10):1856–7.
  82. Srinivasan R, Vela MF, Katz PO, Tutuiian R, Castell JA, Castell DO, et al. Esophageal function testing using multichannel intraluminal impedance. 2001;457–62.
  83. Carlson DA, Beveridge CA, Lin Z, Balla M, Gregory D, Tye M, et al. Improved Assessment of Bolus Clearance in Patients With Achalasia Using High-Resolution Impedance Manometry. 2018;672–80.
  84. Park EJ, Lee JS, Lee TH, Bok GH, Hong SJ, Kim HG, et al. High-resolution

- impedance manometry criteria in the sitting position indicative of incomplete bolus clearance. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(4):491–6.
85. Savojardo D, Mangano M, Cantù P, Penagini R. Multiple rapid swallowing in idiopathic achalasia: Evidence for patients heterogeneity. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(4):263–9.
  86. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP. Multiple Rapid Swallow Responses During Esophageal High-Resolution Manometry Reflect Esophageal Body Peristaltic Reserve. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(April):1–7.
  87. Kushnir V, Sayuk GS, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses segregate achalasia subtypes on high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Dec;24(12):1069-e561.
  88. Price LH, Li Y, Patel A, Prakash Gyawali C. Reproducibility patterns of multiple rapid swallows during high resolution esophageal manometry provide insights into esophageal pathophysiology. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5).
  89. Daum C, Sweis R, Kaufman E, Fuelemann A, Anggiansah A, Fried M, et al. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(6).
  90. Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Brady G, Fox M. Assessment of esophageal dysfunction and symptoms during and after a standardized test meal: development and clinical validation of a new methodology utilizing high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil [Internet].* 2014 Feb [cited 2015 Jun 9];26(2):215–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238326>
  91. Wang YT, Tai LF, Yazaki E, Jafari J, Sweis R, Tucker E, et al. Investigation of dysphagia after antireflux surgery by high resolution manometry: impact of multiple water swallows and a solid test meal on diagnosis, management and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 May 5;
  92. Biasutto D, Mion F, Lyon HC De, Lyon U De, Roman AGS. Rapid drink challenge test during esophageal high resolution manometry in patients with esophago- - gastric junction outflow obstruction. 2018;(August 2017):1–11.
  93. Cho YK KS. Current status of peroral endoscopic myotomy. *Clin Endosc.* 2018;51(51):13–8.
  94. Sifrim D. 200 mL Rapid Drink Challenge During High- resolution Manometry Best Predicts Objective Esophagogastric Junction Obstruction and Correlates With Symptom Severity. 2018;24(3):0–4.
  95. Carlson DA, Roman S. Esophageal provocation tests : Are they useful to improve diagnostic yield of high resolution manometry ? 2018;(January):1–

- 7.
96. Sweis R, Heinrich H, Fox M. Variation in esophageal physiology testing in clinical practice: Results from an international survey. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(3):1–10.
97. Ponds FA. Rapid drinking challenge during high-resolution manometry is complementary to timed barium esophagogram for diagnosis up of achalasia. 2018;(January):1–11.
98. Ang D, Hollenstein M, Misselwitz B, Knowles K, Wright J, Tucker E, et al. Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;(April):1–11.



