

ARTÍCULO ORIGINAL

Esclerosis Sistémica y alteraciones esofágicas documentadas por manometría

David Francisco Poma Vélez,¹ Araceli Chico Capote,² Arturo Xavier Reyes Paredes,³ Santiago Andrés Ludeña Poma⁴

¹Clínica de Especialidades Médicas "Mogrovejo".
Loja, Ecuador.

³Universidad Estatal Del Sur de Manabí.
Jipijapa, Ecuador

²Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".
Servicio de Reumatología.
La Habana, Cuba.

⁴Clínica Hospital "San Agustín".
Loja, Ecuador.

Scleroderma and esophageal disorders documented by manometry

PALABRAS CLAVE

esclerosis sistémica, manometría, alteraciones esofágicas

KEYWORDS

Systemic Sclerosis, manometry, esophageal disorders

CORRESPONDENCIA

David Francisco Poma Vélez
pomadavid08@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6585-9858>

RESUMEN

Objetivos: Determinar los hallazgos manométricos en el esófago de pacientes con Esclerosis Sistémica (ES).

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal, realizado en pacientes con diagnóstico de ES atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Hermanos Ameijeiras, durante el periodo enero 2020 a diciembre 2021 y que accedieron a realizarse manometría.

Resultados: De los 86 pacientes, la edad media fue de $49,5 \pm 15,3$ años, y 94,3% fueron del sexo femenino. El 90,7% presentó trastornos de la motilidad esofágica (TME), principalmente trastorno motor mayor (58,1%) y el esfínter inferior corto (62,8%). La presencia de síntomas (regurgitación, pirosis y disfagia) se relacionaron con la mayoría de las alteraciones manométricas. De la misma forma, el tiempo de evolución de la enfermedad ($10,1 \pm 9,1$ frente a $5,9 \pm 5,9$ años [$p:0,027$]), el fenómeno de Raynaud (93,9% frente a 25,0%, [$p:0,002$]) y la ES difusa (96,2% frente a 82,4% [$p:0,039$]) fueron mayores en pacientes con TME.

Conclusión: Los pacientes con ES difusa, fenómeno de Raynaud, presencia de síntomas y mayor tiempo de evolución de la enfermedad se asociaron con TME.

ABSTRACT

Objectives: To determine the manometric esophageal findings of patients with Systemic Sclerosis (SSc).

Materials and Methods: A descriptive and cross-sectional study was conducted on patients diagnosed with SSc who were treated at the Rheumatology Service of the Hermanos Ameijeiras Hospital, between January 2020 and December 2021.

Results: Of the 86 patients, the mean age was 49.5 ± 15.3 years, 94.3% female. 90.7% had esophageal motility disorders (EMD), mainly major disorders (58.1%) and short esophageal sphincter (62.8%). The presence of symptoms (regurgitation, heartburn, and dysphagia) was related to manometric parameters. Also, disease duration (10.1 ± 9.1 vs. 5.9 ± 5.9 years [p:0,027]), Raynaud's phenomenon (93.9% vs. 25.0% [p:0,002]) and diffuse SSc (96.2% vs. 82.4% [p:0,039]) were significantly higher in patients with EMD.

Conclusion: Patients with diffuse SSc, Raynaud's phenomenon, presence of symptoms and longer duration of the disease were associated with EMD

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad crónica del tejido conectivo, generalizada y progresiva, caracterizada por disfunción vascular y microvasculares que conducen a fenómenos de isquemia y fibrosis de diversos tejidos y órganos: vasos sanguíneos, piel, articulaciones, músculos y órganos internos (tubo digestivo, pulmón y riñón, principalmente).¹

La enfermedad afecta con más frecuencia al sexo femenino (3-5:1) en la cuarta y quinta década de la vida (30-50 años). Su incidencia y prevalencia presenta una alta variabilidad según la raza y la distribución geográfica.² En Cuba los estudios, a base de series escasas,^{3,4} reportan características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad, con más del 90% los pacientes con compromiso de órganos internos relacionados con el sistema digestivo. De hecho, la afección gastrointestinal está presente en más del 90% de los pacientes con ES, y de estos, el 50% desarrollan manifestaciones esofágicas.⁵

La patogénesis, los factores de riesgo para el desarrollo y los predictores de progresión de la enfermedad esofágica en la ES son poco conocidos. Estos incluyen el estrés oxidativo, la disposición de colágeno, la lesión vascular y/o vasoconstricción y la desregulación inmune, que

conducen a una mayor producción de autoanticuerpos, lo que conduce a neurodegeneración, reemplazo del tejido muscular con fibrosis y atrofia muscular.^{6,7}

La manometría es la herramienta principal en la evaluación motora del esófago. Sus hallazgos principales son la baja amplitud en la contracción de los dos tercios inferiores del cuerpo esofágico y la baja presión basal del Esfínter Esofágico Inferior (EEI), puntos importantes en el diferencial de otras enfermedades con afección esofágica como la acalasia y el espasmo esofágico difuso.⁸

A pesar de las conexiones mecanicistas propuestas, existen estudios previos que han informado asociaciones inconsistentes entre la disfunción esofágica y las manifestaciones clínicas de la ES (incluida afectación de la piel), la prevalencia de fenómeno de Raynaud, y la presencia de autoanticuerpos.⁹⁻¹¹

La identificación temprana de alteraciones en la motilidad esofágica y en el tono y/o tamaño del esfínter esofágico inferior mediante la manometría nos permite reconocer a tiempo la afectación en esta porción del tubo digestivo, logrando a su vez instaurar la terapéutica adecuada para mejorar la calidad de vida del paciente y evitar que micropartículas pasen a la vía aérea previniendo un desarrollo precoz de la afectación pulmonar, sumado a la variabilidad de los estudios publicados hasta el momento, en los que la asociación encontrada con la enfermedad es diversa, justifica la realización del presente estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional de corte transversal, en 86 pacientes con diagnóstico de ES según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR)¹² atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Hermanos Ameijeiras, durante el periodo comprendido desde enero de 2020 hasta diciembre de 2021. Se excluyeron aquellos pacientes con contraindicaciones para la realización de la manometría esofágica (deterioro grave de la conciencia, alteraciones cardiovasculares o respiratorias graves, anomalía nasal u orofaríngea que limite la inserción del catéter, parámetros de coagulación significativamente alterados, obstrucción esofágica de un proceso infiltrativo); otras enfer-

medades del tejido conectivo asociadas; enfermedades neurológicas que cursan con afectación esofágica; diabetes mellitus; embarazo actual o en los últimos seis meses, así como rechazo del consentimiento informado.

Se incluyeron variables demográficas, tiempo de evolución de la enfermedad, síntomas digestivos, forma clínica de ES, fenómeno de Raynaud y parámetros manométricos (presión basal y tamaño del esfínter esofágico inferior [EEI], trastornos motores mayores [Contractibilidad Ausente: Existe aperistalsis o peristalsis fallida en el 100% de las degluciones (integral de contractibilidad distal <100 mmHg/seg/cm). Se acompaña de una presión de relajación integrada normal tanto en decúbito como tumbado, predomina en enfermedades del tejido conectivo como esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren, dentro de estos trastornos mayores constan Espasmo esofágico distal y Jackhammer esofágico] y trastornos motores menores [motilidad esofágica inefectiva: se define por el 50% o más de degluciones ineficaces sean débiles o fallidas. Peristalsis fragmentada: se define cuando existe al menos 50% de degluciones con defectos peristálticos grades (> 5 cm), pero con integral de la contracción distal normal de la motilidad esofágica].

Las variables cualitativas se agruparon en números absolutos y porcentajes y las cuantitativas en media y desviación estándar. Para identificar posible relación o diferencias entre los grupos de comparación se aplicó la prueba χ^2 para las variables cualitativas y la t de Student para las cuantitativas. Se utilizó el Test de U de Mac Whitney para comparar dos grupos independientes y se estableció el nivel de significación estadística para valores de $p < 0,05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (Chicago, Inc. USA).

El estudio se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y contó con la aprobación de los comités de ética y docencia del centro. Todos los pacientes aceptaron participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 84 pacientes con diagnóstico de ES, con una edad media de $49,5 \pm 15,3$ años, 94,3% del sexo femenino. La Tabla 1 muestra que el 90,7% de

los pacientes tenían trastornos de la motilidad esofágica. El 62,8% presentó un EEI corto y el 31,4% una presión basal del EEI disminuida. Se encontraron trastornos mayores de la motilidad esofágica en el 58,1% de los pacientes y trastornos menores en el 32,6%. No se encontraron diferencias significativas entre la edad y el sexo con la presencia de TME (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según alteraciones motoras esofágicas.

Alteraciones motoras esofágicas		n=86	%
Trastornos de la motilidad		78	90,7
Presión basal del EEI	Normal	57	66,3
	Hipotónico	27	31,4
	Hipertónico	2	2,3
Tamaño del EEI	Normal	32	37,2
	Corto	54	62,8
Trastorno mayor de la ME		50	58,1
Trastorno menor de la ME		28	32,6

EEI: Esfínter esofágico inferior; ME: Motilidad esofágica.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según TME, edad y sexo.

Variables	TME		Total n=86	p
	Si n=78	No n=8		
Edad	$49,4 \pm 15,5$	$50,0 \pm 14,8$	$49,5 \pm 15,3$	0,920
Sexo	Masculino	5 (6,4%)	5 (5,8%)	0,606
	Femenino	73 (93,6%)	81 (94,2%)	

TME: Trastornos de la motilidad esofágica.

En la Tabla 3 se observa que en pacientes con pirosis presenta trastornos en la motilidad tanto mayor ($p: < 0,001$) como menor ($p: < 0,001$). En cuanto a la regurgitación, gran parte de los pacientes con este síntoma presentó trastornos de la motilidad ($p: 0,003$), siendo el trastorno motor mayor el que más significancia clínica tuvo ($p: 0,003$). Otro de los síntomas estudiados fue la Disfagia, en este se puede observar que el porcentaje de alteración en la motilidad es alto (95,1%), siendo significativas tanto el trastorno motor mayor ($p: 0,002$) como el menor ($p: 0,012$).

En lo referente a las características del EEI, este fue de tamaño corto tanto en la pirosis, disfagia y regurgitación con presión normal, con diferencias significativas en la pirosis ($p: 0,035$) y regurgitación ($p: 0,025$) comparadas con la disfagia.

Tabla 3. Síntomas y presencia de alteraciones esofágicas en pacientes con esclerosis sistémica.

Alteraciones de la motilidad		Síntomas					
		Pirosis		RGE		Disfagia	
		N	%	N	%	N	%
TME		46	93,9%	42	100%	39	95,1%
P		0,213		0,003		0,165	
Presión EEI	Normal	29	59,2%	22	52,4%	22	53,7%
	Hipotónico	20	40,8%	19	45,2%	18	43,9%
	Hipertónico	0	0,0%	1	2,4%	1	2,2%
P		0,035		0,025		0,055	
Tamaño EEI	Corto	35	71,4%	31	73,8%	31	75,6%
	Normal	14	28,6%	11	26,2%	10	24,4%
P		0,046		0,039		0,016	
TMME		39	79,6%	32	76,2%	31	75,6%
P		<0,001		0,003		0,002	
TmME		7	14,3%	10	23,8%	8	19,5%
P		<0,001		0,091		0,012	

TME: Trastornos de la motilidad esofágica; EEI: Esfínter esofágico inferior; TMME: Trastornos mayores de la motilidad esofágica; TmME: Trastornos menores de la motilidad esofágica.

La tabla 4 muestra que el tiempo medio de evolución de la enfermedad influye en los rasgos del EEI mostrándose hipertónico a mayor tiempo de avance, (p:0,014)., así como aquellos con trastornos mayores de la motilidad esofágica ($11,5 \pm 9,5$ frente a $7,2 \pm 7,3$ años, [p:0,027]). De la misma manera, en el grupo con ES difusa se encontró una proporción mayor de pacientes con trastornos de la motilidad (p:0,039), con trastornos mayores de la motilidad esofágica (p:<0,001), las características del EEI no mostraron diferencias respecto al grupo con forma clínica limitada. El grupo con fenómeno de Raynaud mostró influencia de esta alteración vasomotora en los TME (p:0,002), con TME mayor (p:0,028), acompañado de un EEI corto (p:0,017) comparado con los pacientes que en el curso de su enfermedad no presentaron este signo.

Tabla 4. Distribución de los pacientes según tipo de alteraciones de la motilidad, tiempo de evolución de la enfermedad, fenómeno de Raynaud y tipo de esclerosis.

Tipo de alteraciones de la motilidad	Tiempo de evolución	Raynaud		Forma Clínica de ES	
	Media ± D.E	Si	No	Limitada	Difusa
Presión basal EEI					
Normal	7,8 ± 7,3	53 (64,6%)	4 (100,0%)	26 (76,5%)	31 (59,6%)
Hipotónico	13 ± 10,3	27 (32,9%)	0 (0,0%)	8 (23,5%)	19 (36,5%)
Hipertónico	18,5 ± 17,7	2 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,8%)
P	0,014	0,344		0,192	
Tamaño del EEI					
Normal	9,4 ± 8,6	28 (34,1%)	4 (100,0%)	16 (47,1%)	16 (30,8%)
Corto	9,8 ± 9,1	54 (65,9%)	0 (0,0%)	18 (52,9%)	36 (69,2%)
P	0,831	0,017		0,092	
TMME					
Si	11,5 ± 9,5	50 (61,0%)	0 (0,0%)	9 (26,5%)	41 (78,8%)
No	7,2 ± 7,3	32 (39,0%)	4 (100,0%)	25 (73,5%)	11 (21,2%)
P	0,027	0,028		<0,001	
TmME					
Si	7,6 ± 7,6	27 (32,9%)	1 (25,0%)	19 (55,9%)	9 (17,3%)
No	10,7 ± 9,3	55 (67,1%)	3 (75,0%)	15 (44,1%)	43 (82,7%)
P	0,127	0,607		<0,001	

D.E: Desviación estándar; TME: Trastornos de la motilidad esofágica; EEI: Esfínter esofágico inferior; TMME: Trastornos mayores de la motilidad esofágica; TmME: Trastornos menores de la motilidad esofágica.

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en el presente trabajo confirman la elevada frecuencia de alteraciones manométricas en pacientes con ES, así como un alto por ciento de pacientes con trastornos mayores de la motilidad esofágica. Con la manometría de alta resolución, la frecuencia general de anomalías manométricas notificadas en pacientes con ES ha sido muy alta, afectando hasta el 75-80% de ellos. Se ha reportado hipotensión del EEI en más del 50% de los pacientes, mientras que la dismotilidad del cuerpo esofágico está presente en más del 60% de los pacientes. De manera general, diversos estudios han reportado como mínimo hasta un 55% de pacientes con TME.¹³⁻¹⁵

Las alteraciones motoras del esófago afectan los dos tercios inferiores del mismo, lo que explica los síntomas de pirosis y regurgitación observados, agregándose además la aperistalsis primaria que conlleva a la disfagia también reportada.

Al respecto, es importante mencionar que los trastornos de la motilidad esofágica en pacientes con ES se presentan con una amplia variedad de síntomas pero sin especificidad. De hecho, los pacientes asintomáticos representan del 18 al 50% de los pacientes con ES y trastornos de la motilidad esofágica.¹⁶

En el presente estudio, la presencia de síntomas como la pirosis y la regurgitación mostraron asociación con las alteraciones de la motilidad encontradas en la manometría esofágica, mientras que la disfagia se relacionó con los trastornos motores mayores y un tamaño corto del EEI.

En un estudio clínico, Tang et al²⁸ encontraron que la mayoría de los pacientes con síntomas de acidez no tenían compromiso de la piel ($P = 0,02$), mientras que los pacientes con disfagia tenían un compromiso de la piel más severo y el esófago no mostraba contractilidad ($P = 0,02$). La ausencia de contractilidad y la presencia de regurgitación se pueden correlacionar con la gravedad de las lesiones esofágicas. La pirosis es el síntoma más común en las primeras etapas, y la disfagia severa ocurre en las etapas posteriores.¹¹ Igualmente, Aggarwal et al¹⁷ reportaron una mayor severidad de la regurgitación en pacientes con TME, los que también eran más jóvenes.

Otro de los aspectos analizados en el presente estudio fue la clasificación de la ES en las formas difusa y limitada, que es importante en términos de la historia natural de la enfermedad, la afectación de órganos, el perfil de anticuerpos y el pronóstico. En la cohorte EUSTAR,¹⁸ los pacientes mayores con afectación difusa adquirieron síntomas gastrointestinales antes y con mayor frecuencia ($p < 0,05$) respecto a aquellos con la forma limitada.

En el presente estudio, la forma difusa de la ES se relacionó significativamente con los TME en comparación con la forma limitada. Existe controversia respecto a la forma clínica de ES y su relación con los TME, pues si bien algunos no encuentran asociación,^{8,13} otros^{17,19,20} han identificado una mayor frecuencia y mayor severidad de los TME en pacientes con ES difusa.

Otro de los aspectos analizados en este trabajo fue la presencia de Raynaud. De manera similar a los resultados obtenidos, en el estudio de Crowell et al¹³ se encontró un porcentaje mayor de pacientes con fenómeno de Raynaud en aquellos con TME. No obstante, otros estudios²¹⁻²³ han fallado al encontrar tal asociación, debido a la elevada prevalencia de fenómeno de Raynaud en las cohortes de pacientes con ES.

En este estudio se concluye que los pacientes con ES difusa, fenómeno de Raynaud, presencia de síntomas y mayor tiempo de evolución de la enfermedad tienen una elevada probabilidad de trastornos de la motilidad esofágica.

CONCLUSIÓN

La frecuencia de alteraciones de la motilidad esofágica fue elevada en pacientes con Esclerosis Sistémica en su forma clínica difusa de varios años de evolución que presentaron sintomatología (regurgitación, pirosis, disfagia, Raynaud). Los principales hallazgos fueron: trastornos motores mayores y esfínter esofágico inferior corto.

REFERENCIAS

1. Labidi A, Zouiten L, Ghorbel IB, Hafi M, Serghini M, Boubaker J. Esophageal motor abnormalities on high-resolution manometry in patients with scleroderma. *La Tunisie medicale*. 2021;

- 99(7):751-6. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/35261007>
2. Ahuja NK, Clarke JO. Scleroderma and the Esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(4):905-918. Disponible en: [Doi.org/10.1016/j.gtc.2021.08.005](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.08.005)
3. Carlson DA, Prescott JE, Germond E, et al. Heterogeneity of primary and secondary peristalsis in systemic sclerosis: A new model of "scleroderma esophagus". *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Oct 28:e14284. Disponible en: [Doi.org/10.1111/nmo.14284](https://doi.org/10.1111/nmo.14284)
4. Ma L, Zhu Q, Zhang Y, et al. Esophagus involvement in systemic sclerosis: ultrasound parameters and association with clinical manifestations. *Arthritis Research & Therapy*. 2021; 23(1): 122. Disponible en: [Doi:10.1186/s13075-021-02505-y](https://doi.org/10.1186/s13075-021-02505-y)
5. Li B, Yan J, Pu J, Tang J, Xu S, Wang X. Esophageal Dysfunction in Systemic Sclerosis: An Update. *Rheumatol Ther* 2021; 8(4):1535-49. Disponible en: [Doi: 10.1007/s40744-021-00382-0](https://doi.org/10.1007/s40744-021-00382-0).
6. Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma. *World J Clin Cases*. 2021;9(20):5408-5419. Disponible en: [https:// Doi:10.12998/wjcc.v9.i20.5408](https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i20.5408)
7. Lee JS, Kim HS, Moon JR, et al. Esophageal Involvement and Determinants of Perception of Esophageal Symptoms among South Koreans with Systemic Sclerosis. *Neurogastroenterology and motility*. 2020; 26(4):477-85. Disponible en: [Doi.org/10.5056/jnm19148](https://doi.org/10.5056/jnm19148)
8. Markus J, Pinto RDMC, Matoso AGB, Ranza R. Esophageal manometry in systemic sclerosis: findings and association with clinical manifestations. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020; 66:48-54. Disponible en: [Doi.org/10.1590/1806-9282.66.1.48](https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.1.48)
9. Poormoghimi H, Dodangheh S, Yaseri HF, Jalali A, Andalib E. Assessment of Esophageal Dysmotility Disorder by High Resolution Manometry in Systemic Sclerosis: Association with Clinical Features. *SM Rheumatol*. 2019; 3(1), 1005. Disponible en: <https://www.jsmcentral.org/queries.php?txtGlobalSearch=Assessment+of+Esophageal+Dysmotility+Disorder+by+High+Resolution+Manometry+in+Systemic+Sclerosis%3A+A#>
10. Bütikofer S, Jordan S, Sauter M, et al. Abnormal esophageal motility during a solid test meal in systemic sclerosis-detection even in very early disease and association with disease progression. *Neurogastroenterology and motility* 2019; 31(1):e13480-e13480. Disponible en: [Doi:10.1111/nmo.13480](https://doi.org/10.1111/nmo.13480).
11. Arana-Guajardo, A. C., Barrera-Torres, G., Villarreal-Alarcón, M. Á., Vega-Morales, D., & Esquivel-Valerio, J. A. Esophageal symptoms and their lack of association with high-resolution manometry in systemic sclerosis patients. *Reumatología Clínica*. 2019; 15(3):165-9. Disponible en: [http:// DOI: 10.1016/j.reuma.2017.09.005](http://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.09.005)
12. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32(2):223-40. Disponible en: [Doi.org/10.1016/j.berh.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.08.005)
13. Batista R, Elisabet S, Montada Cedeño E, Rivas Carralero R. Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con esclerosis sistémica en Holguín. *Rev Cubana Reumatol*. 2018; 20(1):1-14. Disponible en: [https:// www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=78080](https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=78080)
14. Denaxas K, Ladas SD, Karamanolis GP. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Ann Gastroenterol* 2018; 31(2):165-70. Disponible en: [DOI: 10.20524/aog.2018.0228](https://doi.org/10.20524/aog.2018.0228)
15. McMahan ZH, Paik JJ, Wigley FM, Hummers LK. Determining the Risk Factors and Clinical Features Associated With Severe Gastrointestinal Dysmotility in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70:1385-92. Disponible en: [DOI:10.1002/acr.23479](https://doi.org/10.1002/acr.23479)
16. Barsotti S, Stagnaro C, d'Ascanio A, Della Rossa A. One year in review 2018: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 34(Suppl 100):3-Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=13448>
17. Crowell MD, Umar SB, Griffing WL, DiBaise JK, Lacy BE, Vela MF. Esophageal motor abnormalities in patients with scleroderma: heterogeneity, risk factors, and effects on quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:207-13. Disponible en: [Doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.034](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.034)
18. Karamanolis GP, Denaxas K, Panopoulos S, et al. Severe esophageal disease and its associations in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35(Suppl 106):106:82-85. Disponible en:

- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28869413/
19. Aggarwal N, Lopez R, Gabbard S, Wadhwa N, Devaki P, Thota PN. Spectrum of esophageal dysmotility in systemic sclerosis on high- resolution esophageal manometry as defined by Chicago classification. *Diseases of the Esophagus* 2017; 30(12). Disponible en: Doi: 10.1093/dote/dox067.
20. Kimmel JN, Carlson DA, Hinchcliff M, Carns MA, Aren KA, Lee J, Pandolfino JE. The association between systemic sclerosis disease manifestations and esophageal high-resolution manometry parameters. *Neurogastroenterology & Motility* 2016; 28(8):1157-65. Disponible en: Doi:10.1111/nmo.12813.
21. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al, EUSTAR co-authors. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One* 2016; 11:e0163894. Disponible en: Doi.org/10.1371/journal.pone.0163894
22. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Journal of scleroderma and related disorders.* 2016; 1(3):247-56. Disponible en: Doi.org/10.5301/jsrd.5000214
23. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Esclerodermia sistémica. *EMC- Aparato Locomotor* 2015; 48(3):1-15. Disponible en: Doi.org/10.1016/S1286-935X(15)72882-0
24. Gyger G, Baron M. Systemic sclerosis: gastrointestinal disease and its management. *Rheumatic Disease Clinics* 2015; 41(3):459-73. Disponible en: Doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.007
25. Wong A, Cobos REB, Mendoza LB, López NP, Vásquez KC, Zamudio GEL. Esclerodermia y alteraciones esofágicas documentadas por manometría en Servicio de Reumatología del hospital Juárez de México de enero a junio de 2014. *Medicina* 2015; 19(3):151-5. Disponible en: Doi.org/10.23878/medicina.v19i3.619
26. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano ZM, López Cabreja G, et al, Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba. *Rev Cubana Reumatol.* 2014; 16:346-55. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962014000400002
27. Savarino E, Mei F, Parodi A, et al. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(6):1095-100. Disponible en: Doi:10.1093/rheumatology/kes429.
28. Tang DM, Pathikonda M, Harrison M, Fisher RS, Friedenberg FK, Parkman HP. Symptoms and esophageal motility based on phenotypic findings of scleroderma. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus/ISDE.* 2013; 26(2):197-203. Disponible en: Doi:10.1111/j.1442-2050.2012.01349.x.
29. Skare TL, Fonseca AE, Luciano AC, Azevedo PM. Autoantibodies in scleroderma and their association with the clinical profile of the disease. A study of 66 patients from southern Brazil. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(6):1075-81. Disponible en: DOI:10.1590/s0365-05962011000600003
30. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:58-90. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780230510>