



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO

11215

3

2EJ

TRATAMIENTO MEDICO DE LA ACALASIA.

~~INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
SUB-DIRECCION DE ENSEANZA
Mexico, D. F.~~

T E S I S

Sustentada por el

DR. MARIO ARTURO BALLESTEROS AMOZURRUTIA

Para obtener el Titulo de LA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA

Profesor Titular del Curso: Dr. Luis Guevara González

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

Ciudad de México

Marzo de []

FALLA DE ORIGEN

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mi padre, ejemplo normador de mi dedicación.
mi madre, cuya abnegación hizo posible mis estudios.
mi esposa, compañera de retos e ilusiones.

MI AGRADECIMIENTO A LOS DOCTORES

William Manrique Vergara

Manuel Ramírez Mata

Javier Elizondo Rivera

Azucena Fernández de Ramírez

Víctor de los Reyes

quiénes contribuyeron al desarrollo del presente estudio.

INDICE

I INTRODUCCION	1
II HIPOTESIS	8
III METODOS DE EVALUACION	11
IV FASE I DEL ENSAYO TERAPEUTICO CON NIFEDIPINA	19
V FASE II DEL ENSAYO TERAPEUTICO CON NIFEDIPINA	29
VI DISCUSION	38
VII BIBLIOGRAFIA	45

I. INTRODUCCION

La acalasia, entidad que ocupa el final en el proceso evolutivo de los trastornos motores esofágicos, es caracterizada por la ausencia de peristálsis en el tercio inferior del cuerpo esofágico, así como por una relajación inadecuada del esfínter esofágico inferior a las degluciones o bien a complejos motores generados por la distensión de la porción terminal del cuerpo esofágico. Con frecuencia, el tono basal de contracción de este esfínter, también se encuentra aumentado, hipertonia que no es requisito para el diagnóstico de acalasia. Asimismo, y aunque con menos frecuencia, existe en algunos casos, contracciones no peristálticas (terciarias) a lo largo del cuerpo esofágico, anárquicas y simultáneas éstas, que en ocasiones por su intensidad ha sido dada en llamarle acalasia vigorosa, entidad que posiblemente represente a la transición entre el espasmo difuso del esófago primario, y la acalasia típica.

La acalasia fué descrita en 1682 por Thomas Willis, pero no fué sino hasta el siglo XIX, cuando se describen más casos, siempre en autopsias, pensándose en aquél entonces, que la anomalía residía en la musculatura lisa, por la dilatación que presentaban todos los casos. Luego se consideró que habfa un aumento de la resistencia al tránsito de los alimentos, distal al sitio de la dilatación, pero se creía que ésta era condicionada por un aumento de la presión extrínseca, y no fué sino hasta este siglo, que su patogénesis se ha documentado como producto de la doble alteración motora antes mencionada.

El diagnóstico clínico de ésta enfermedad, no fué realizado cotidianamente, sino hasta principios del siglo actual, cuando fué posible

realizar estudios radiológicos contrastados con bario.

Su etiología es desconocida, y aún su patogénesis última, no está bien esclarecida. Histopatológicamente, se ha documentado ausencia o disminución o degeneración de las células ganglionares, integrantes éstas de los plexos mientéricos del espesor de la pared esofágica, células que son las efectoras últimas en la coordinación del impulso neurogénico regulador de la motilidad esofágica. Esta anomalía aunque compartida por la mayoría de los casos, no lo es por todos ellos, y existen pacientes con cuadro clínico de acalasia típico, incluyendo las anomalías en manometría, que no tienen alteración alguna en los plexos mientéricos, y en cambio sí tienen sitios de desmielinización, interrupciones e incluso datos de degeneración walleriana del nervio vago, u otros en quienes la afección está localizada al centro bulbar mismo, donde se ha documentado disminución en el número de células de los centros motores del mismo nervio. No se ha documentado por otra parte, alteración alguna en la morfología, incluso por ultraestructura, en las células musculares del tercio inferior o del esfínter inferior del esófago.

Las alteraciones descritas en la motilidad esofágica, condicionan ambas, una disminución en la capacidad depuradora del esófago. Así la ausencia de la peristalsis distal del cuerpo esofágico, disminuye la velocidad de transporte, en tanto que la inadecuada relajación del esfínter, con frecuencia hipertónico, ocasiona una resistencia de mayor intensidad que resulta más difícil de vencer, lo que condiciona estasis alimenticia y dilatación consecuente de la porción terminal esofágica hasta lograr este acúmulo alimenticio un incremento en la presión que permita vencer el obstáculo, y así el flujo del alimento en trayecto al

estómago.

Por su evolución gradual, la acalasia es con frecuencia un padecimiento cuyas manifestaciones son insidiosas, y el paciente puede notar cierta dificultad en la deglución de sus alimentos, pero como ésta es poco aparente, cotidiana y sin otras molestias, puede cursar meses, incluso años, habituado a ella, antes de que la afección sea de tal magnitud que comprometa su adecuada nutrición, o bien que surjan otras manifestaciones como el dolor retroesternal, producto de la contracción espasmódica del esófago, o las regurgitaciones alimenticias cuando la hipertonia del esfínter esofágico inferior supere el tono del esfínter superior normalmente dos a tres veces mayor.

Por todo esto, no resulta infrecuente, que el paciente acuda en busca de atención, cuando el padecimiento ha tenido el tiempo suficiente para incapacitar la alimentación del individuo, esto es 5 a 10 años después de haberse hecho aparentes las primeras manifestaciones de la enfermedad.

El tratamiento de la acalasia, ha sido clásicamente quirúrgico. En efecto, la miotomía del cardias, propuesta por Gottstein en 1901, y realizada por Heller en 1913, sigue siendo con algunas pequeñas modificaciones, el procedimiento más frecuentemente realizado a estos enfermos.

La miotomía como toda cirugía mayor, no está exenta de riesgos, y cuando ésta es realizada en centros de concentración del padecimiento su morbilidad inmediata grave, es del orden del 4 por ciento, siendo

las eventualidades más comúnmente presentadas, la perforación (14% de los operados), lo que en ocasiones genera verdaderas fístulas esofágicas. Otras menos frecuentes son la sección del nervio frénico y en pocos casos, necrosis gastroesofágicas. Además de la miotomía de Heller, resulta en ocasiones demasiado extensa en algunos casos, lo que genera una incompetencia permanente del esfínter esofágico inferior, con el consecuente reflujo gastroesofágico, el que en algunos de ellos es de tal magnitud, que provoca verdaderas esofagitis y estenosis esofágicas. Esto ocurre hasta en un 18% de los pacientes operados y reportados en series de estos centros especializados, lo que ha inducido a algunos cirujanos a realizar en forma simultánea algún tipo de procedimiento antireflujo, como funduplicaciones, lo que en ocasiones llega a nulificar la utilidad de la miotomía misma, dada la gran afección motora y la consecuente ausencia de peristálsis eficiente en la propulsión alimenticia. De éstas funduplicaciones, la empleada con mayor frecuencia es la tipo Belsey de 270 grados, la que incrementa en menor escala la resistencia inferior esofágica que cuando se realiza una tipo Nissen de 360 grados.

De acuerdo a diversas series publicadas, el éxito de este tipo de cirugías, oscila entre un 64 y un 88% de los casos así tratados, sin embargo esto disminuye considerablemente en el transcurso del tiempo al sumarse la morbilidad tardía y además por recurrencias tardías después de 5 años.

La mortalidad sigue siendo considerable, oscila de acuerdo a distintos grupos expertos, entre el 0.83 al 1.4%.

Otra modalidad de tratamiento, también empleada desde 1912 por

Henry Plummer, es la dilatación mecánica del esfínter para promover una disminución en la resistencia de este y permitir el paso del alimento.

Cuando realizada ésta dilatación con olivas metálicas de Starck, con calibre progresivamente mayor o bien con sondas mercuriales, también de calibre progresivamente mayor, se logra una mejoría transitoria de la sintomatología en tanto el esfínter no recupera su hipertonia basal, lo cuál puede suceder entre algunas horas y no más de 7 a 10 días después de realizado el procedimiento, cuando el padecimiento es grave. De tal manera que esto, aunque útil para permitir la nutrición del enfermo en forma inmediata, no resulta cómodo, ni tampoco práctico por su corto período de beneficio.

Las dilataciones, cuando se busca tengan efectos benéficos duraderos, deben de provocar la ruptura de fibras musculares del esfínter esofágico de tal manera que permita una disminución en la resistencia valvular esofágica inferior. Esto puede ser realizado bien mediante presión neumática o bien hidrostática empleando sondas de 2 lúmenes, uno de los cuáles alimenta una bolsa en su extremo distal, que puede o no tener un diámetro mayor limitado, para evitar sobredistensión del globo y de la unión esofágo gástrica. Se requiere de presiones de entre 200 y 500 mmHg en dos o tres sesiones, para lograr los resultados deseados.

Este procedimiento tiene ventajas sobre la cirugía, primero no requiere de anestesia general. Puede realizarse en sesiones subsecuentes y entre ellas evaluar los parámetros de tonicidad y vaciamiento esofágico, y así modular el número de sesiones y la intensidad de la presión requerida. Asimismo, depende de menos destreza y experiencia personal.

Sin embargo, este procedimiento no está exento de riesgos tampoco, su morbilidad oscila alrededor del 2.4%, siendo nuevamente lo más frecuente la perforación esofágica que puede ser tratada médicamente, si es detectada antes de ingerir alimento alguno, otras son el dolor retroesternal prolongado, derrames pleurales y hemorragia que resulta en muy rara ocasión.

Pero también, y de nuevo hay que considerar que éstas son cifras reportadas por centros de referencia del padecimiento, con la mayor experiencia del mundo. Cifras que seguramente al igual que en el caso de la cirugía, deben resultar más altas en sitios donde por la baja incidencia de la enfermedad, así como por la inexistencia de centros de referencia de este padecimiento, resultan en una experiencia fragmentada y anecdótica.

Todo esto ha motivado al estudio de distintos fármacos, que al igual que la cirugía o las dilataciones neumáticas, pudieran disminuir el tono del esfínter, cuya relajación inadecuada e incluso su frecuente hipertonia son de naturaleza funcional, e idealmente, algún medicamento que pudiera además, promover la contracción peristáltica efectiva, ausente en estos enfermos. La ventaja sobre éstos métodos es aparente, y es que eventualmente no existiría mortalidad alguna con el empleo de éstos fármacos y solo se empleará aquél cuya morbilidad sea menos molesta y sobre todo riesgosa que la de los procedimientos invasivos. Su desventaja también obvia, es que no otorgarían una solución definitiva y duradera, sino por el contrario, requerirían de su administración diaria y posiblemente en varias administraciones para lograr sus efectos deseados.

En este sentido, se ha utilizado la papaverina con resultados prácticamente nulos, y desde la década de los cuarentas, los derivados de la nitroglicerina, compuestos que en aquella época tenían una vida media muy corta, y además efectos indeseables muy aparentes y habituales lo que provocó pronto su abandono.

Con la aparición en el mercado de nuevos nitritos, ha vuelto a surgir el interés por algunos grupos de investigadores, de ensayarlos para el tratamiento de este padecimiento. Los resultados aún son controvertidos con distintas preparaciones y entre distintos grupos, algunos de los cuáles sí han documentado una franca disminución en el tono del esfínter esofágico inferior. Desafortunadamente, y aún los mismos investigadores que han mostrado su potencial utilidad, también han observado la alta frecuencia con que a las dosis requeridas, condicionan efectos indeseables, que aunque banales, son lo suficientemente molestos como para evitar el tratamiento prolongado con ellos. No solo esto, sino que además la mitad de los enfermos que en principio se ven beneficiados con estos medicamentos, desarrollan taquifilaxis a ellos, con una mayor incidencia de efectos indeseables que les impide continuar con el tratamiento.

En enero de 1982 Berger y McCallum, reportan la mejoría en sintomatología así como la disminución del tono del esfínter esofágico inferior, y contracciones terciarias, así como el acortamiento de tiempo de tránsito esofágico en un paciente con acalasia vigorosa, quién recibía nifedipina como paciente de un protocolo de investigación de este medicamento para angor pectoris, lo que ha motivado el estudio de este fármaco en el tratamiento de ésta enfermedad.

II HIPOTESIS

El calcio es un catión indispensable en diversos procesos biológicos que incluyen reacciones enzimáticas, excitación celular, en la hemostásis y obviamente en el metabolismo del hueso. Asimismo, en el tejido autoexcitable y de conducción del miocardio, el calcio está involucrado en el surgimiento de los potenciales de acción. Finalmente, tanto en músculo estriado de miocardio, como en músculo liso, juega un papel determinante en el acoplamiento eléctrico-mecánico, esto es en traducir el impulso eléctrico de los potenciales de acción transmembrana, heraldos de la contracción muscular.

En músculo liso, el calcio al unirse a una proteína citoplásmica, la calmodulina, activa a la enzima miosina-cinasa, que es la encargada de fosforilar la cadena ligera de miosina, que le permite así interactuar con la actina y esto acortar la sarcómera al introducir las fibras de actina en el seno de los hexámeros de miosina.

El calcio normalmente almacenado en el sarcolemma y retículo sarcoplásmico, depende en su concentración citoplásmica en gran medida del calcio extracelular, cuyo ingreso a la célula, además de aumentar el calcio citoplásmico directamente, también promueve la liberación del intracelular de estos sitios de almacenamiento, para verterle en el citosol mismo.

El ingreso de calcio extracelular, es fundamentalmente a través de los llamados canales lentos transmembrana, que obedece a gradientes electroquímicos y permeabilidad de estos canales, y solo en forma secun-

daria, por un sistema intercambiable de sodio por calcio en forma bidireccional.

Estudios *in vitro*, han demostrado en preparaciones de músculo liso de crustáceos, que la concentración de calcio extracelular, es determinante de el tono basal de contracción, así como del pico máximo de contracción y la velocidad de contracción muscular.

Asimismo, se ha demostrado que nifedipina, disminuye el tono basal y la intensidad de contracción máxima de fibras musculares lisas del esfínter esofágico inferior de éstos crustáceos.

Los medicamentos bloqueadores de los canales lentos para el flujo transmembrana del calcio, fueron estudiados a partir de 1972 en humanos, para el tratamiento de distintos padecimientos cardiovasculares y desde entonces, han sido extensamente investigados en ésta área. En la actualidad, se les considera que constituyen el tratamiento de elección para la angina variante tipo Prinzmetal, las taquicardias paroxísticas supraventriculares, la insuficiencia cardíaca con hipertensión arterial y la cardiomiopatía hipertrófica. Se emplean asimismo, en el tratamiento de la insuficiencia coronaria de esfuerzo, en el descontrol grave de la hipertensión arterial sistémica, la hipertensión pulmonar, el angor clásico e incluso en la protección del tejido miocárdico isquémico por infartos coronarios o secundarios a cirugía de corazón abierto.

Su empleo en multitud de estos enfermos, ha demostrado un excelente índice terapéutico de este grupo de fármacos, con efectos colaterales poco trascendentes, cuando empleados en sujetos sin contraindi-

cación para su uso.

Así el empleo de la nifedipina, medicamento con la mayor actividad relajante de músculo liso de este grupo, y también con poca actividad en tejido de excitación y conducción miocárdica, es potencialmente útil en pacientes con acalasia, especialmente en aquéllos con hipertonia moderada del esfínter como ha sido sugerido por los estudios in vitro en músculo liso esofágico, así como por el caso reportado ya señalado con anterioridad, donde por serendipia, mostraron su efecto benéfico en acalasia.

III METODOS DE EVALUACION

III.1 CLINICA

La evaluación de la sintomatología por lo subjetiva de ésta, suele ser difícil, y esto lo es, especialmente en acalasia, donde su larga evolución, permite a los pacientes habituarse a ella, olvidando lo imperceptible que normalmente es la deglución.

Así los parámetros clínicos que evalúan a la disfagia, de acuerdo a su intensidad, son variables de persona a persona y por ello no cuantificables en forma homogénea, y aún por la diferente apreciación por distintos observadores del mismo paciente, por lo que los resultados clínicos, son muy difíciles de comparar entre una y otra serie, debido al empleo de términos tan subjetivos como disfagia grave, moderada o discreta. Pocos son los estudios que señalan la frecuencia de presentación y su tiempo de duración, y menos aún los que especifican si ésta es de tal magnitud que interfiera con la ingesta de todo el alimento deseado, ó si requiere de regurgitar para continuar una comida. En muchos estudios, el resultado es clificado como de bueno o excelente, cuando el paciente experimenta mejoría, independientemente del grado de ésta. Sin embargo, como la mayoría de los enfermos, solo acuden en búsqueda de ayuda al médico, cuando sus síntomas son intolerables, incluso incapacitantes, cualquier mejoría, por pequeña que sea, es bien apreciada simplemente porque no recuerdan lo bueno y agradable que puede llegar a ser la deglución. No es infrecuente que muchos de estos enfermos, persistan con estásis importante en el tránsito esofágico, cuando manifiestan una mejoría importante en sus síntomas.

Contemplando el sesgo que ésta subjetividad podría imprimir en los resultados, y la repercusión que a su vez tendría en la evaluación de ellos, fué decidido emplear la escala de evaluación descrita por Vantrappen. Escala que considera parámetros más precisos y objetivos, que puede disminuir la interpretación subjetiva tanto del paciente como del observador mismo.

Aquí los síntomas se subdividen en cuatro grupos ó estadios de evolución :

clase 1 RESULTADOS EXCELENTES

- * Pacientes asintomáticos.

clase 2 RESULTADOS BUENOS

- * Pacientes que ocasionalmente (no más de una vez a la semana) tienen disfagia ó dolor retroesternal
- * Disfagia discreta y de no más de 5 minutos de duración

clase 3 RESULTADOS MODERADOS

- * Disfagia más de una vez por semana y que dura más 5 minutos
- * No presentan regurgitaciones ó disminución de peso

clase 4 RESULTADOS MALOS

- * Disfagia ó dolor cotidianos y duraderos
- * Regurgitaciones ante una dieta normal y habitual en cantidad
- * Disminución de peso.

III.2. MANOMETRIA ESOFAGICA

Aún y cuando su utilidad en la evaluación clínica diaria ha venido a ser muy controvertida en la actualidad, sigue siendo un método de invaluable ayuda para el diagnóstico de la acalasia, y no solo esto, pues sigue siendo el método más comunmente empleado para evaluar los cambios que pudieran surgir en las ondas peristálticas del cuerpo esofágico, incluso de cambios en presión del esfínter esofágico inferior. Parece cierto que su utilidad en evaluar variaciones discretas de presión de este esfínter esofágico inferior es muy discutible, dado el gran número de variables que influyen al momento de realizar las determinaciones de presión, más sin embargo, cuando estos cambios son importantes, su objetividad permite comparar y medir estos cambios, por lo que en padecimientos como la acalasia, donde lo que se busca es una disminución considerable de la presión del esfínter, habitualmente hipertónico, a tal grado que permita el paso del alimento, aún sin el componente peristáltico del cuerpo esofágico y a pesar de la relajación inadecuada del mencionado esfínter, resulta de gran utilidad.

La técnica utilizada en la rutina del departamento, fué la empleada para evaluar a estos enfermos. Esta es la de "pull through" lenta, que consiste en la introducción de un catéter de polivinilo a través de la orofaringe y hasta el estómago, que es retirado centímetro a centímetro, haciendo mediciones en 3 sitios distintos en forma simultánea durante la espiración.

Para ello, se emplea un catéter de polivinilo con 4 lúmenes, con orificios distales dispuestos a 5 cm de distancia uno del otro, y ubicados

radialmente en distintas posiciones del eje. Tres de estos orificios, son perfundidos por una bomba hidroneumática de infusión continua tipo Harvard, lo que permite el registro por tres correspondientes transductores de presión y luego su gráfica por un polígrafo.

Con esto, se realiza un mínimo de tres lecturas de la presión del esfínter esofágico inferior, las que se promedian y la resultante es la considerada.

El procedimiento en pacientes con acalasia es realizado después de ayuno de un mínimo de 12 hs., tanto a sólidos como para líquidos.

Sin embargo, este es un estudio de evaluación solo de la presión del esfínter, fundamentalmente, y aunque puede correlacionar al tránsito esofágico, no lo hace en forma proporcional, debido a la variable peristáltica y la gravedad, por lo que no es posible definir con él, la magnitud del beneficio real a un determinado paciente de cualquier modalidad de tratamiento, ni tampoco precisar la magnitud necesaria de ésta terapéutica.

III.3 TRANSITO ESOFAGICO

La disfagia, además de un trastorno motor, puede tener como causa una obstrucción mecánica benigna o no, por lo que la realización de un estudio radiológico baritado es indispensable. Sin embargo, una vez hecho el diagnóstico, la utilidad de los métodos radiológicos para evaluar su evolución y cambios por circunstancias terapéuticas, es muy

limitada y de hecho inadecuada. En efecto, el seguimiento de tragos de bario aún con cineradiografía y menos aún con fluoroscopia simple, es imposible de cuantificar y no resulta tampoco inocuo, pues la radiación a la que se expone al paciente no es despreciable cuando se requiere de su evaluación periódica. Además, las variaciones impuestas por la presión variable de la deglución orofaríngea, así como las distintas densidades del material baritado, hacen de estos estudios, métodos también demasiado subjetivos de cuantificación.

En el curso de la década anterior, surgieron estudios gammagráficos dinámicos, que se han iniciado a emplear en la evaluación del tránsito esofágico. Con este procedimiento, existen ventajas muy aparentes cuando se requiere medir el grado de afección del tránsito, primero porque la radiación a la que se expone el paciente es muy pequeña (del orden de 0.011 REM al esófago y de 0.001 al individuo total) y segundo, porque permite cuantificar el porcentaje de material presente, segundo a segundo en esófago y/o estómago.

Aunque existen diversas técnicas y modalidades en la dieta empleada, se evaluó alguna que representara fielmente lo que normalmente sucede en sujetos con acalasia al comer, considerando que la ausencia de peristálsis en el tercio inferior del esófago, otorga a la presión barométrica un papel fundamental en el paso del alimento al estómago en estos enfermos.

La técnica analizada, es una modificación de la descrita por Gross, y consiste en la administración de un emparedado marcado con 5 mCu de ^{99}Tc , de tal forma que es posible registrar su tránsito hacia

el estómago, determinando el porcentaje remanente del pico máximo de actividad gamma en el esófago, y luego el porcentaje remanente cada 20 segundos y por espacio de 30 minutos, mediante la integración de curvas de depuración esofágica y de llenado gástrico, a través de un detector tipo Scintview y un procesador de datos tipo "Pho Camera" de Siemens, el que determina ésta integración de actividad radionuclear en relación al tiempo.

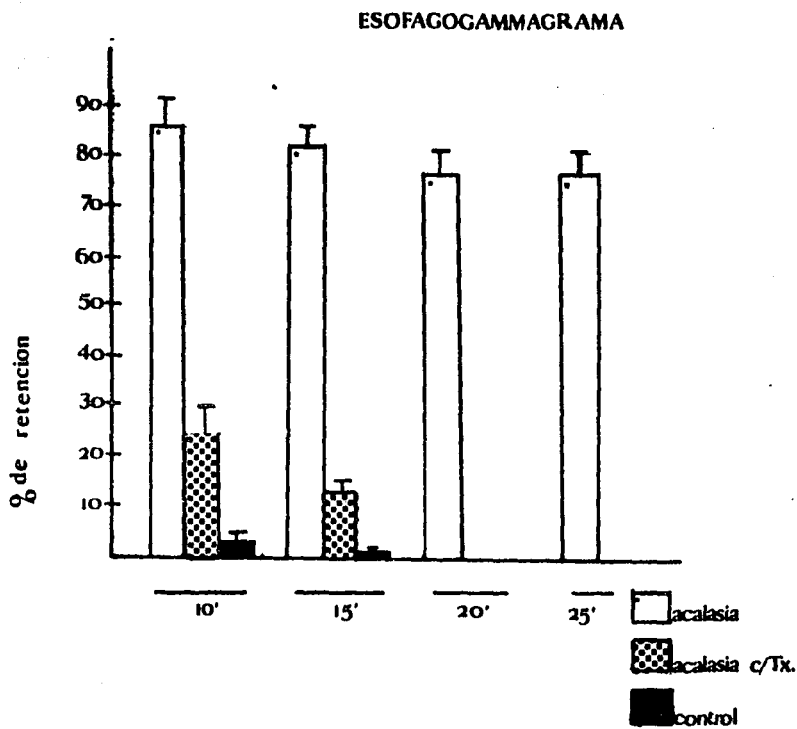
Para validar el método, fueron practicados estudios de este tipo en 9 pacientes con acalasia que no habían recibido tratamiento alguno, o bien que habiendo sido tratados, tenían al momento de realizarse el estudio, recurrencia de la sintomatología en forma cotidiana. Todos ellos, tenían síntomas que los clasificaban en un grado 3 o 4 de la escala de evaluación clínica de Vantrappen (grupo 1)

Otro grupo (2) de 3 pacientes que mantenían una respuesta satisfactoria desde el punto de vista clínico a la miotomía de Heller ó a la dilatación neumática que les había sido practicada con anterioridad, y que se encontraban en un estadio 1 ó 2 de Vantrappen fueron quienes constituyeron un grupo control post tratamiento.

Finalmente, el grupo control (3) estuvo constituido por 8 individuos sanos, quienes voluntariamente aceptaron realizarse el estudio. Ninguno de ellos había presentado datos de disfgagia ó síntomas de incompetencia del esfínter esofágico inferior.

Los resultados, pueden ser apreciados en la gráfica 1. Estos fueron distintos no solo en forma estadísticamente significativa, sino que también permitió diferenciar el grupo 2 y 3 del 1, a los 10, 15, 20

y 25 minutos de seguimiento, y al grupo 2 del 3, antes de los 10 minutos.



gráfica 1. Esofagogramma en sujetos con acalasia (1) acalasia tratada (2) y controles sanos (3).

Esto viene a confirmar, la impresión de otros grupos de investigadores, quienes han optado por este método para evaluar cuantitativamente las alteraciones en tránsito esofágico, sean estos por trastornos

motores que afecten la peristálsis, ó sean por alteraciones en la función o tono del esfínter esofágico inferior, ó por una mezcla de ambos.

Este tipo de evaluación, resulta de gran importancia cuando se desea determinar con parámetros medibles, las modificaciones que surgieran en el tránsito con modalidades terapéuticas, de tal manera que pueda fijarse un límite aceptable de respuesta, y en base a ello determinar la intensidad y frecuencia necesarias para lograr una respuesta óptima ó incluso para definir objetivamente cuando ha existido una falla a algún tipo de tratamiento y que haga necesario optar por otra modalidad.

Por otro lado, contando con la infraestructura tecnológica necesaria, el estudio resulta inocuo e incluso agradable, cuando el padecimiento no es tan grave como para requerir de drenaje nasogástrico previo, por acúmulo alimenticio aún y con el ayuno prolongado.

IV FASE I DEL ENSAYO TERAPEUTICO CON NIFEDIPINA

En ésta fase, se realizó un estudio abierto, para determinar la utilidad potencial y aparente de nifedipina, de tal forma que evaluando los resultados de este, se determinara la conveniencia de realizar un estudio subsecuente más estricto para definir los efectos clínicos de nifedipina.

IV.1 POBLACION

Fueron incluidos en este primer estudio, siete pacientes. Seis de ellos tenían diagnóstico de acalasia clásica por manometría y tránsito esofágico radiológico, de los cuáles dos podrían ser sub clasificados como portadores de acalasia vigorosa.

Un paciente más, incluido, era portador de un síndrome intermedio del tipo pr (peristálsis terciaria y relajación del esfínter inadecuada en forma inconstante).

A todos les fué realizada endoscopia esófago gástrica previa, para descartar cualquier otra causa de obstrucción.

Los criterios de exclusión del estudio fueron :

- * Disfagia por estenosis orgánica
- * Bloqueo aurículo ventricular
- * Insuficiencia venosa de miembros inferiores
- * Insuficiencia renal crónica

* Hipotensión ortostática

* Gestación potencial

Cuatro de los pacientes incluidos, habían sido tratados previamente, dos de ellos con dilataciones mecánicas seis y dieciocho meses antes, y uno más había sido tratada con miotomía de Heller un año antes de ser incluida en el presente estudio, todos ellos con recurrencia franca de la sintomatología, de las anomalías manométricas y con retención importante del bario en esofagograma.

Seis pacientes eran del sexo femenino, y la edad promedio al ingreso fué de 39.8 años, con una variación de 21 a 54 años.

Todos los pacientes tenían disfagia cotidiana aparente, tanto a sólidos como a líquidos, así como regurgitaciones con una frecuencia de por lo menos una por mes en 5 de ellos, de tal forma que todos se encontraban en un estacio IV de la escala clínica de Vantrappen, algunos por disminución de peso. El tiempo de evolución de la sintomatología de estos enfermos era de 35.7 meses en promedio con una variación de 3 a 134 meses.

IV.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Aquéllos pacientes que cubrían los criterios diagnósticos, y ninguno de los factores de exclusión, les fué explicado el propósito del estudio, y solicitada su autorización por escrito para ser incluidos en el protocolo.

Una vez en el estudio, y aún cuando contaban con expediente

clínico, les fué realizado un estudio clínico completo, química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas, electrocardiograma, manometría esofágica, y esofago gamma grama dinámico, a manera de control basal.

La terapéutica siempre fué iniciada con la administración de una cápsula de 10 mg de nifedipina, 30 minutos antes del inicio de cada una de las tres comidas, y también se les aconsejó a los pacientes ingerir una extra, en caso de dolor retroesternal. Esta dosis era posible de ser incrementada hasta el doble de la inicial, a lo largo del estudio, y dependiendo de la respuesta clínica que presentaran en las entrevistas programadas.

Los pacientes fueron evaluados cada 10 días en forma clínica, pormenorizando los datos en relación a la persistencia o no de la disfagia, su duración, frecuencia y también la apreciación subjetiva de su intensidad en relación a la inicial. También especial importancia se dedicaba a determinar la presencia y frecuencia de regurgitaciones y dolor retroesternal. A los pacientes además de ser determinado su peso, también se les practicaba una exploración física general y completa en cada entrevista.

Al finalizar un mes de observación y habiendo para entonces establecido la dosis requerida para disminuir al máximo las molestias, los pacientes además de ser evaluados clínicamente de igual forma, se les practicaba de nueva cuenta manometría esofágica y tránsito esofágico gammagráfico para concluir el estudio.

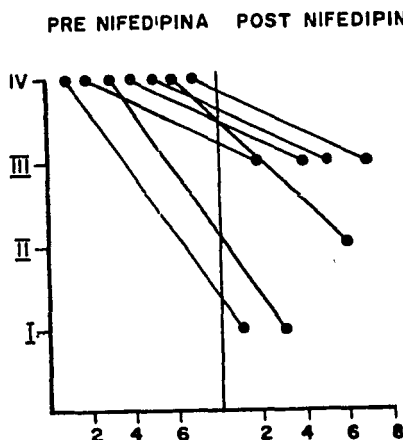
IV.3. RESULTADOS

La dosis media requerida por este grupo de enfermos, fué de 47.1 mg fraccionada en 3 dosis, con una variación de 30 a 60 mg diarios.

A) CLINICOS

Todos los pacientes percibieron un alivio franco y aparente que les permitió ser clasificados en un mejor estadio de la escala clínica de Vantrappen. En efecto, dos pacientes llegaron a estar totalmente asintomáticos de sus molestias esofágicas con la dosis administrada, en tanto que uno más de ellos, mejoró en 2 estadios dentro de la escala, y los cuatro restantes en solo 1 estadio. Estos últimos fueron precisamente los pacientes que habfan sido tratados previamente con alguna modalidad quirúrgica. (gráfica 2)

ESCALA DE VANTRAPPEN

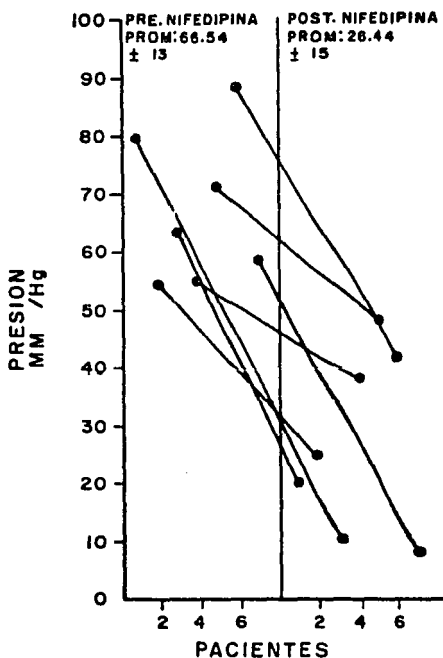


gráfica 2. Escala de Vantrappen de evaluación clínica, antes y después de la administración de nifedipina.

B) MANOMETRIA ESOFAGICA

Todos los pacientes tenían hipertonia del esfínter esofágico inferior, además de la relajación inadecuada de este. También aquí, hubo una clara disminución en el tono del esfínter esofágico inferior, disminuyendo de 66.54 ± 13 mmHg en el basal a 26.44 ± 15 mmHg después, con la administración de la máxima dosis, fraccionada que recibía cada uno de los pacientes y que fué de 10 a 20 mg sublinguales antes del estudio.

MANOMETRIA EN ACALASIA



gráfica 3. Manometría esofágica.-Presión del esfínter esofágico inferior antes y después de la administración de nifedipina.

Todos y cada uno de los pacientes presentaron una disminución clara, el que menos lo hizo, fué en 17 mmHg, habiendo 4 pacientes logrado presiones normales en el esfínter esofágico inferior, inferiores a 30 mmHg, como puede ser apreciado en la gráfica 3. En la gráfica 4 se puede apreciar un trazo manométrico muy demostrativo.

En general y a las dosis empleadas, no se observaron cambios en la peristálsis terciaria de aquéllos pacientes que la presentaban.

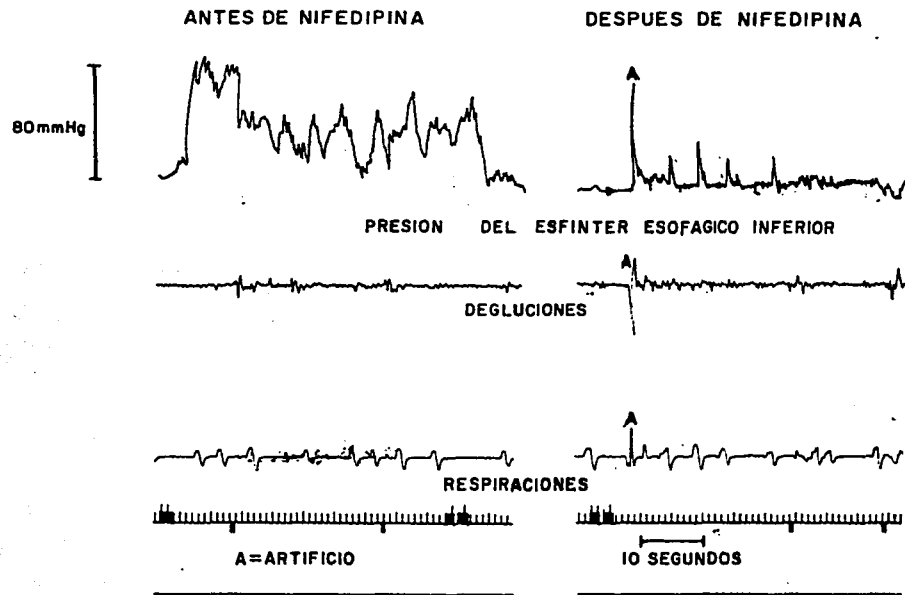
C) TRANSITO ESOFAGICO GAMMAGRAFICO

En todos los enfermos, existió una retención esofágica considerable del emparedado, que en promedio fué de $51.3 \pm 38\%$ a los treinta minutos.

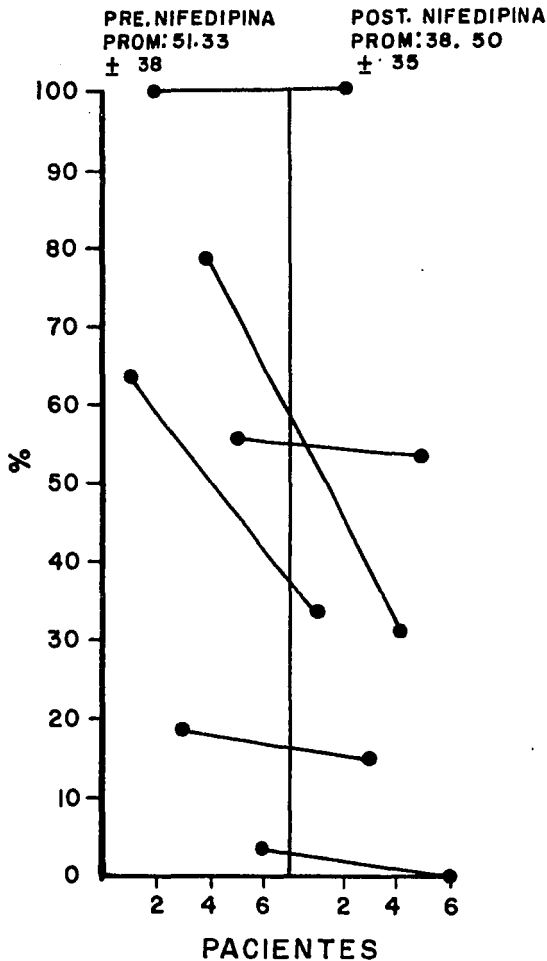
En este estudio, aún y cuando existió una tendencia hacia la mejora, no hubo diferencia significativa estadísticamente en el grupo.

Sin embargo, en tres pacientes, sí fué observado un aumento del vaciamiento esofágico de más del 50 %, como puede ser observado en dos de ellos a los 30 minutos en la gráfica 5. El paciente con síndrome intermedio, también aumentó su vaciamiento de 40 a 2 % y de 22 a 0 % de retención del emparedado a los 10 y 15 minutos respectivamente, por lo que no es observado ésta diferencia en la gráfica 5 que es a los 25 minutos.

La gráfica 6, muestra la imagen gamagráfica a los 15 minutos antes y después de la administración de nifedipina a uno de estos enfermos.



gráfica 4. Trazo manométrico característico, antes y después de la administración de nifedipina.



gráfica 5.- Esofago gamma grama a los 25 minutos antes y después de la administración de nifedipina.

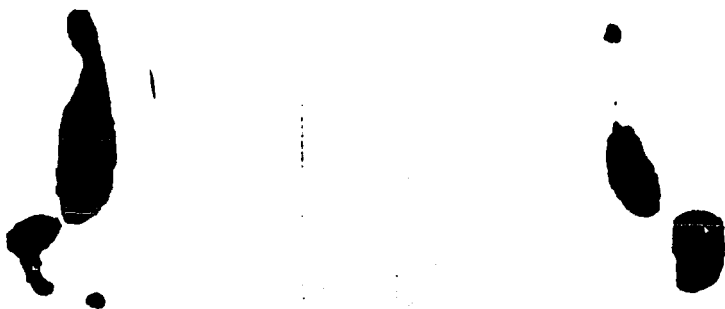
D) EFECTOS INDESEABLES

A la dosis prescrita, y por el tiempo aquí administrada, nifedipina, resultó ser bien tolerada por todos los enfermos, excepto uno con alteraciones psicoemocionales importantes, que prefirió ser tratado

ESOFAGOGAMMAGRAMA

PRE NIFEDIPINA

POST NIFEDIPINA



gráfica 6.- Imágen gamma gráfica a los 15 minutos antes y después de la administración de nifedipina.

quirúrgicamente a continuar con la droga después de terminado el periodo de observación del estudio, y quién efectivamente presentó hipotensión ortostática de hasta 20 mmHg en las cifras diastólicas. El resto de los

FALLA DE ORIGEN

enfermos fueron incluidos en la siguiente fase del estudio, en tanto que los que habían sido tratados quirúrgicamente con falla al tratamiento, siguieron tomando el medicamento por períodos de 3 meses a más de un año sin que se hayan detectado datos de tolerancia por taquifilaxis al medicamento.

En general, el resto de los enfermos, cuando presentaron manifestaciones indeseables fueron leves en intensidad y durante los primeros días de la terapéutica, desapareciendo la mayoría de ellas después de los primeros 10 días. Cuatro enfermos tuvieron cefalea de tipo vascular, que desapareció en forma espontánea y sin reducir la dosis, y solo uno de ellos requirió del empleo simultáneo de propoxifeno ó acetilsalicílico para mitigarla. Dos enfermos presentaron un mareo discreto con ruborización y otro edema de miembros inferiores. En ninguno de estos casos, se requirió suspender o disminuir la dosis del tratamiento por estos efectos secundarios, los que fueron menos aparentes después de la primera semana e incluso imperceptibles muchos de ellos.

V FASE II DEL ENSAYO TERAPEUTICO CON NIFEDIPINA

El estudio inicial, aunque llevado a cabo en forma prospectiva y controlada, se realizó en un pequeño número de enfermos, con manifestaciones un tanto heterogéneas de los trastornos motores esofágicos, algunos con tratamientos previo, y fué desarrollado en forma abierta. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron lo suficientemente alentadores como para realizar un estudio prospectivo y doblemente ciego, para determinar así, si efectivamente existía ésta tendencia a la mejoría en los pacientes con acalasia, después de la ingesta de este medicamento.

V.1. POBLACION

Fueron incluidos diez pacientes con diagnóstico clínico de acalasia, confirmado por esofagograma y manometría esofágica. A todos les fué realizada panendoscopia esofago gástrica previa, siendo compatibles los hallazgos con el diagnóstico antes establecido.

Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento alguno, y todos llenaban los criterios diagnósticos establecidos de acalasia, a saber: aperistálsis del tercio inferior del cuerpo esofágico y relajación inadecuada del esfínter esofágico inferior en forma constante. Asimismo, nueve de los enfermos tenían hipertonia del esfínter esofagogástrico.

Todos los enfermos tenían disfagia cotidiana intensa, tanto para sólidos como a líquidos, habiéndola padecido por un período

REGISTRO	SEXO	EDAD (años)	TIEMPO DE EVOLUCION (meses)	ESCALA DE VANTRAPPEN	PESO (Kg)	DOSIS (mg-día)	TENSION SISTOLICA (mm Hg)	TENSION DIASTOLICA (mm Hg)	CEFALEA	EDEMA
112972	F	49	12	IV	75	50	120	78	-	xx
113416	F	21	3	IV	47	50	90	90	xxxx	-
113866	F	53	24	IV	65	40	120	74	-	-
113485	M	32	5	IV	66	50	111	80	-	-
115027	M	36	72	IV	48	50	110	72	-	-
114627	F	18	7	IV	52	30	110	80	-	-
115660	F	24	12	III-IV	45	60	100	85	-	-
116164	M	47	36	III	72	50	130	65	-	x
116634	M	37	48	II-III	57	50	110	80	xx	-
115210	M	30	8	IV	49	50	115	72	-	x

mínimo de tres y un máximo de setenta y dos meses con un promedio de 22.5 meses. De igual forma, nueve pacientes tenían regurgitaciones por lo menos dos veces por semana, y cinco de ellos tenían dolor retroesternal espontáneo ó relacionado con los alimentos, con una frecuencia similar. El diámetro mayor del tercio distal del esófago, en el esofagograma fué de 4 cm. en promedio con una variación de 25 a 73 mm, (tabla 1)

Tabla 1. Características de población.

Los criterios de exclusión fueron :

- * Disfagia por estenosis orgánica
- * Disfagia por trastornos motores esofágicos, otros que que la acalasia clásica ó vigorosa.
- * Tratamiento definitivo previo de acalasia.
- * Contraindicación para el empleo de nifedipina (señaladas en capítulo anterior)

V.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Todo paciente ingresado al Instituto durante el periodo de tiempo en que fué desarrollado el protocolo, quenes tenfan diagnóstico de acalasia, fueron evaluados para determinar sí cubrían los requisitos para ser incluidos en el estudio. Una vez realizado esto, les fué propuesto, habiéndoles explicado la naturaleza y propósito del mismo, ingresar al mismo. De aceptar, se les solitó su autorización por escrito.

Al igual que en el estudio preliminar, a todos les fué realizado un exámen clínico completo, química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas, electrocardiograma, manometría esofágica y esofago gamma grama dinámico basales.

Incluidos los pacientes, y una vez realizados estos estudios basales, fueron distribuidos al azar por una tabla previamente establecida para recibir durante un primer mes nifedipina o placebo, en cápsulas de aspecto y sabor idéntico, en presentación similar a la encontrada comercialmente para la nifedipina empleada en el presente estudio. Al concluir este primer periodo, continuaban con otro, durante el cuál recibían las cápsulas no prescritas en el periodo inicial.

Durante el estudio y para su evaluación, los enfermos fueron citados cada dos semanas a revisión clínica y cada cuatro semanas para además realizarles esofagogammagrama dinámico y manometría esofágica.

Estas evaluaciones siempre eran realizada 30 minutos después de la administración sublingual de 20 mg de nifedipina, ó dos cápsulas de placebo, acorde con la dosis máxima empleada antes de la ingesta de cualquiera de las comidas.

V.3. RESULTADOS

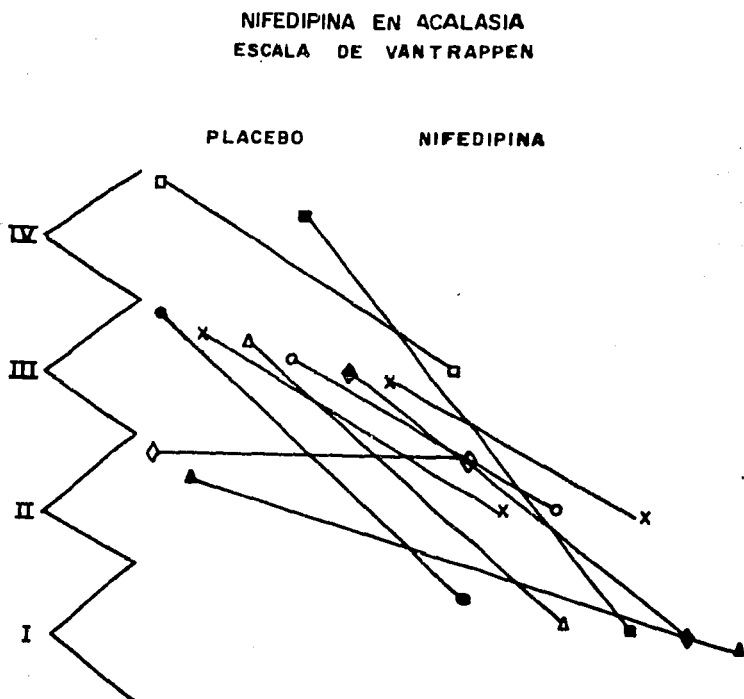
Estos fueron analizados estadísticamente, mediante la prueba de t pareada de student, expresando los resultados como promedio y desviación estándar.

A) CLINICOS

Nueve de los diez enfermos, presentaron mejoría sintomática aparente, que les permitió ser clasificados en una escala distinta de Vantrappen, especialmente 5 de ellos, quienes se encontraban totalmente asintomáticos durante el período de administración de la substancia activa, aún sin restricciones en la dieta, e incluso sin necesidad especial de ingerir líquidos para tragar los sólidos. Esto no sucedió en el período de administración de placebo, incluso tres pacientes rehusaron continuar con él, dada la magnitud de sus molestias.

La mejoría durante la administración de nifedipina, no solo fué subjetiva en cuánto a la intensidad de la disfagia, sino que tuvieron

también una disminución en la frecuencia de las regurgitaciones y especialmente en el dolor, asociado a los síntomas previos, en relación o no con la ingesta de alimentos (gráfica 7)



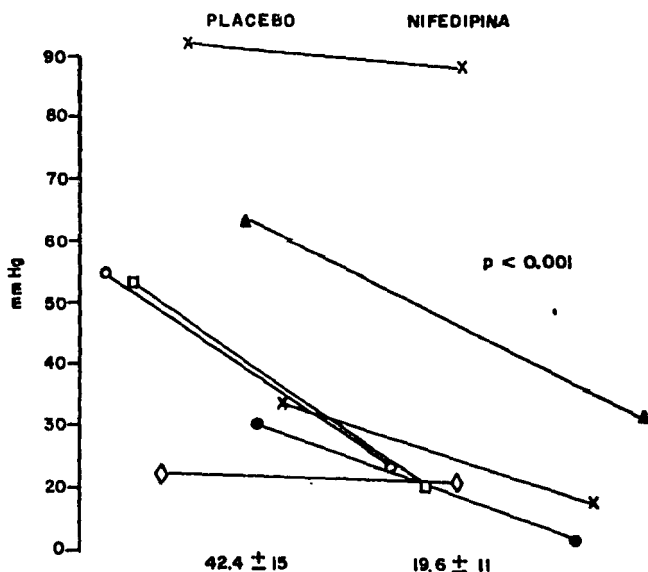
gráfica 7.- Resultados clínicos con nifedipina
Estudio doblemente ciego.

La dosis media del tratamiento diario empleado fué de 48 mg con una variación de 30 a 60 mg diarios, fraccionados en tres tomas.

B) MANOMETRIA ESOFAGICA

El promedio de presión del esfínter esofágico inferior basal fué de 42.4 ± 15.4 mmHg, lo cuál disminuyó a 19.6 ± 11.2 mmHg, distinto estadísticamente, y con una p menor a 0.0001, siendo la presión durante el período placebo de 39.3 ± 9.7 mmHg. En tres enfermos, nunca fué posible realizar ésta evaluación, dada la imposibilidad de salvar la obstrucción del esfínter esofágico inferior con la sonda de examinación

NIFEDIPINA EN ACALASIA PRESION DEL ESFINTER ESOFAGICO INFERIOR



gráfica 8.- Manometría esofágica con nifedipina vs placebo

En cuatro de los siete enfermos, en quienes sí fué posible realizarla, la disminución en la presión del esfínter fué a niveles inferiores a los 30 mmHg, considerados estos como normales, y en dos más, hubo también una disminución significativa. Solo un paciente sin hipertonia del esfínter durante el período control, ni tampoco durante el de administración de placebo, no presentó mayor relajación del esfínter. (gráfica 8)

No existió una disminución clara en la intensidad de las contracciones terciarias en aquéllos pacientes con acalasia vigorosa, ni tampoco tendencia alguna hacia la mejoría de la función del esfínter esofágico inferior, evaluada ésta con su relajación durante las degluciones.

C) ESOFAGO GAMMAGRAMA DINAMICO

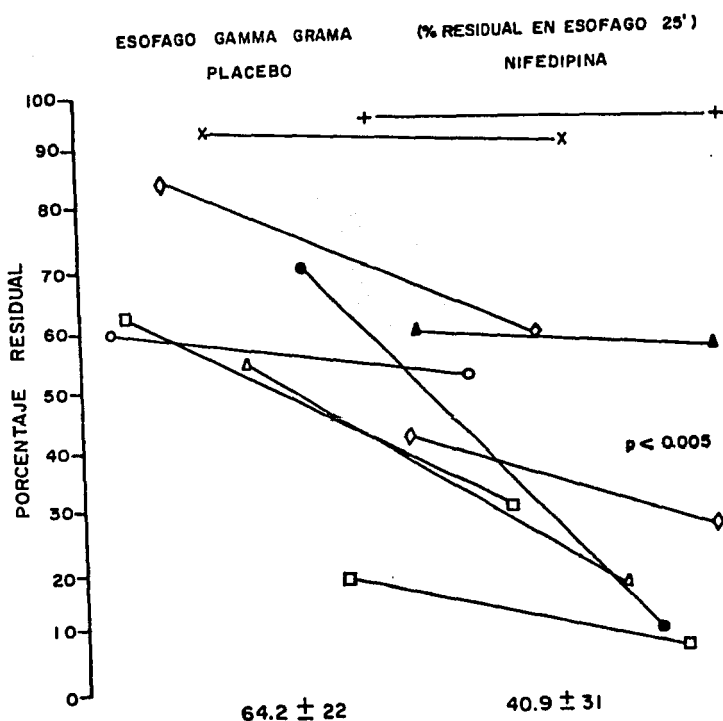
Aquí nuevamente existió franca mejoría, la que fué más aparente después de los 25 minutos de administrada la droga ya que a los 10 minutos no hubo diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, pues el porcentaje de emparedado marcado y retenido en el esófago, fué de $80.6 \pm 14.8\%$ con placebo, y de $54.1 \pm 28.1\%$ con el medicamento.

A los 25 minutos ésta tendencia, sí alcanzó una diferencia clara con una media de $64.2 \pm 31.3\%$ de retención del emparedado marcado en el esófago con la nifedipina, con una p significativa, menor a 0.005.

En este estudio, llamó la atención una clara tendencia como puede ser apreciada en la gráfica 9, de aquéllos pacientes con un menor grado

de retención del emparedado en el esófago durante el período basal ó con placebo, a tener una mejor respuesta con la administración de la dosis empleada de nifedipina pudiendo dividir a la población en 2 grupos, uno de los cuáles tiene una clara mejoría en ésta retención de alimentos en el esófago, y otro en la que no lo es tanto, y que posiblemente con una mayor dosis, tuviera una mejor respuesta, lo que sucedió en cuatro de los diez pacientes.

NIFEDIPINA EN ACALASIA



gráfica 9.- Esófago gamma grama dinámico de pacientes con acalasia y placebo v.s. nifedipina.

D) EFECTOS INDESEABLES

A la dosis empleada en el presente estudio, el efecto no deseado más comunmente referido fué la cefalea de tipo vascular, que presentaron 4 de los enfermos, quiénes recibían 50 mg diarios del medicamento en promedio, habiendo sido ésta intolerable en uno de ellos, por lo que prefirió ser tratado quirúrgicamente. Llama la atención que también uno de los enfermos durante el período placebo, percibió la cefalea mencionada, sin embargo, y en este sentido, al igual que en la fase preliminar, lo habitual fué que los pacientes presentaran cefalea leve durante los primeros días, lo cuál cedía a pesar de continuar con el tratamiento.

Cabe destacar, que los tres pacientes, que tuvieron los mayores desensos en la presión arterial diastólica, tenían cifras basales superiores a los 90 mmHg, aún - cuando todos los pacientes experimentaron una disminución que en promedio fué de 11 mmHg para la sistólica y de 22.5 mm para la diastólica. Ninguno de ellos presentó hipotensión sintomática, al adoptar el otostatismo.

Otros efectos secundarios, también de presentación habitualmente en los primeros días de administración de la nifedipina y de intensidad muy discreta, fueron la ruborización, edema de miembros inferiores y sensación de mareo en un solo caso, ninguno de los cuáles ameritó suspender el tratamiento.

VI DISCUSION

En su estudio de revisión, Hellmans y Vantrappen, señalan que el éxito de la dilatación neumática, dependiendo del grupo que la realice, tiene un índice de 60 al 75% de éxito, lo cuál es un poco menos bueno que lo obtenido con la cirugía. A su vez, la dilatación neumática exitosa, logra una disminución de aproximadamente el 60% en el tono del esfínter esofágico inferior. Esta disminución en el tono del esfínter, ha sido igualmente lograda por el grupo de Gelfond con el empleo de dinitrato de isosorbide, sin embargo, en más de la mitad de sus 38 pacientes, ésta modalidad no invasiva de tratamiento, estuvo asociada con falla temprana o tardía por taquifilaxia o bien por la magnitud de los efectos indeseables presentados.

En 1977 Heiser, demostró en un grupo de sujetos normales y otros con acalasia, la disminución en el tono del esfínter esofágico inferior después de la administración oral de 20 mg de nifedipina, lo que se presentaba entre 30 y 40 minutos después de la ingesta del medicamento, perdurando por horas, lo cuál acompañaba paralelamente la disminución en la intensidad de su disfagia.

De igual manera, en 1981 Blackwell, demostró con 20 mg de nifedipina por vía oral, una disminución significativa del tono basal del esfínter esofágico inferior y en la amplitud de las contracciones esofágicas en un grupo de pacientes incluyendo uno con acalasia. Esto ha venido a ser confirmado recientemente por el grupo de McCallum de la Universidad de Yale. Este grupo, después de haber observado por serendipia, el efecto beneficioso de la nifedipina en un paciente con acalasia vigorosa en quién

además de haber documentado una disminución en el tono del esfínter esofágico inferior, y de la amplitud de sus contracciones terciaria, mejoró objetivamente el medicamento el tiempo de tránsito esofágico, este mismo grupo de investigadores, estudiando los efectos de nifedipina en 10 sujetos normales, documentó una disminución tanto en el tono como en la amplitud de las contracciones peristálticas del esófago, todo lo cuál resultó ser de mayor proporción, cuando se administraron dosis progresivamente mayores desde 10 hasta 40 mg de nifedipina por vía sublingual. En efecto la disminución en el tono del esfínter esofágico inferior en el grupo, fué en promedio de 13.3% y hasta de 35.1% en tanto que la amplitud de las contracciones también disminuyó desde 5.3% hasta 19.6% a dosis progresivamente mayores desde 10 hasta 40 mg.

Bartolotti y su grupo, evaluaron prospectivamente la utilidad de nifedipina en un grupo de 20 pacientes con acalasia, seis de ellos con falla a tratamiento definitivo previo. La vía de administración fué sublingual y utilizaron 10 a 20 mg treinta minutos antes de cada una de las comidas. Sus resultados mostraron una disminución en la presión del tono del esfínter esofágico inferior que alcanzaba su pico de actividad entre los 20 y los 25 minutos, llegando a persistir su efecto hasta 60 minutos logrando mejorar también la sintomatología en 14 de sus 20 pacientes en forma paralela a la disminución del tono del esfínter.

En un reporte posterior, Gelfond, señala una respuesta inadecuada a nifedipina en 15 pacientes que estudió en forma comparativa con dinitrato de isosorbide, en un estudio prospectivo y entrecruzado, donde los pacientes eran sus propios controles. Sin embargo, el estudio no fué ciego, y sus conclusiones pueden ser sujetas a análisis crítico.

Desde el punto de vista de manometría, aún y cuando en efecto a los 10 minutos de administrado el medicamento dinitrato de isosorbide, logra una mayor disminución del esfínter esofágico inferior en la presión de su tono basal (63.5 v.s. 46.7%), a los 30 minutos la disminución es por demás semejante con nifedipina. Lo mismo sucede con los resultados de la evaluación del tránsito esofágico con esofagogammagrafia, donde a los 10 minutos logra una disminución al 24.9% el dinitrato de isosorbide, contra un 43.5% de la nifedipina, comparados a un 52.9% del basal. Desafortunadamente, no mencionan el porciento retenido a los 30 minutos, tiempo de actividad máxima de nifedipina.

Finalmente, en el seguimiento clínico, también parece ser insuficiente. La dosis administrada (10 mg con cada comida) pero especialmente la ruta de administración que fué oral, lo cuál hace poco predecible en enfermos con tránsito esofágico alterado, su absorción y por lo tanto su pico máximo de acción. No resulta inesperado pues, el que solo ocho pacientes hayan apreciado un beneficio claro con la nifedipina, cuando comparado con los trece que sí lo apreciaron con el isorbid, administrado este sí sublingualmente.

En la fase inicial de este proyecto, pudimos apreciar una dramática respuesta tanto clínica como en el estudio de manometría esofágica, donde hubo una disminución de más del 50% en el promedio del tono basal del esfínter esofágico inferior, esto independientemente de que hubiera tenido o no falla a algún tratamiento definitivo.

En ésta fase piloto del proyecto, aún y cuando no pudimos apreciar una mejoría estadísticamente significativa en el tiempo de tránsito

esofágico del grupo, sí se apreció ésta mejoría en forma muy clara en tres de los enfermos, y posiblemente dos factores, lo reducido de la población y el que la mayoría de los enfermos hubieran sido tratados quirúrgicamente con anterioridad, y la consecuente cicatrización, contribuyeron para que la diferencia en el tiempo de tránsito esofágico no fuera evidente.

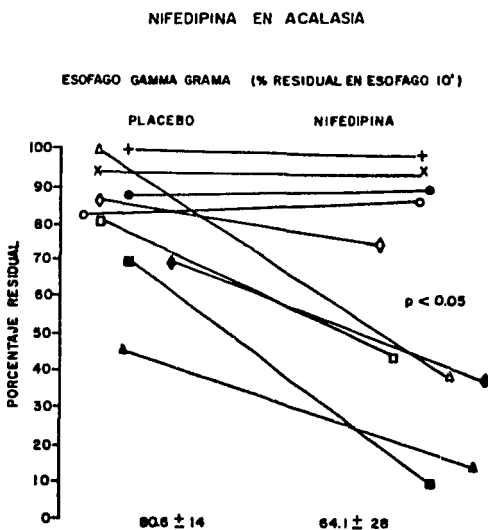
De cualquier forma, los resultados fueron lo suficientemente interesantes para continuar con el proyecto, y en la segunda fase, seleccionando más estrictamente a la población y procurando un mayor número de enfermos, pudimos observar resultados más homogéneos.

En efecto, desde el punto de vista de sintomatología, todos excepto un paciente notó mejoría franca que les permitió ser reclasificados en un estadio distinto de la escala clínica de evaluación, siendo también significativa la imposibilidad para concluir el período placebo del estudio por tres de los pacientes.

Los resultados en la manometría esofágica, fueron muy demostrativos de la actividad relajante de nifedipina en cinco de los siete pacientes, siendo la disminución en promedio del grupo, también superior al 50% del tono basal, semejante a lo señalado por Bartolotti y Gelfond, y superior a lo observado en sujetos normales por el grupo de McCallum.

A diferencia del estudio de Gelfond, cuando nuestros pacientes fueron observados durante 30 minutos, su tránsito esofágico mejoró a tal grado que esto resultó estadísticamente significativo. Especialmente

en la mitad de los enfermos del grupo, y fué precisamente en aquéllos con un menor grado de hipertonia del esfínter esofágico y con menor retención de alimento durante los estudios basales. Esto aunque menos aparente cuando evaluados a los diez minutos, ya para entonces existía una clara tendencia de estos pacientes con menor retención alimenticia basal a mejorar su tiempo de tránsito. (gráfica 10)



gráfica 10.- Esfagogammagrama dinámico a los 10 minutos nifedipina vs placebo

Es posible que el grupo sin respuesta clara, y debido a la mayor hipertonia y retención basal del tránsito esofágico, hubieran requerido de una mayor dosis para mejorar.

Con los resultados obtenidos y de acuerdo a los también observados por McCallum y Bartolotti, se puede afirmar que la

nifedipina es un fármaco de utilidad terapéutica en acalasia, el que además de disminuir el dolor retroesternal por las contracciones espasmódicas, mejora el tránsito esofágico al disminuir el tono del esfínter esofágico inferior en la mayoría de los pacientes, a las dosis empleadas en estos estudios.

Esto además tiene la enorme ventaja de que no interfiere con otras modalidades terapéuticas, pues al suspender el tratamiento, puede perfectamente, ser realizado cualesquiera de estos tratamientos convencionales, y de hecho, puede ser contemplado como una medida complementaria en algunos casos. Este tipo de tratamiento puede ser controlado por cualquier médico con la información suficiente, y en cualquier sitio, sin infraestructura hospitalaria ó tecnológica especial, y sobre todo, puede ser tan buena la respuesta en el primer paciente como en el vigésimo, no requiriendo así de gran experiencia en el padecimiento, siendo el porcentaje de pacientes beneficiados semejante al esperado por procedimientos definitivos que sí requieren de entrenamiento prolongado y de una infraestructura compleja para poder ser efectuados.

Esta modalidad farmacológica de terapéutica puede ser de gran utilidad complementaria en aquéllos pacientes quiénes tengan respuestas parciales o recurrencias tardías al tratamiento convencional de la disfagia por acalasia. También podría ser empleado para mejorar el estado nutricional de pacientes en malas condiciones a los que se quiera someter a tratamiento quirúrgico. Pudiera así ser también una alternativa más, para aquéllos pacientes con riesgo quirúrgico elevado, ó para los pacientes que no acepten la dilatación neumática ó la cirugía como tratamientos.

Finalmente, puede ser la opción para pacientes con síndrome de espasmo difuso del esófago, con dolor frecuente, y para quienes no existe terapéutica alguna en la actualidad. Sin embargo, las dosis requeridas por estos pacientes pueden ser mayores, y con mayores efectos indeseables, en este sentido se requiere de un estudio controlado para determinar su valor real.

VII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arvanitakis C.; : Achalasia of the esophagus : A reappraisal of esophagomyotomy vs forceful pneumatic dilation. Dig. Dis., 20:841 1975.
- 2.- Csendes A.; Velazco N.; Braghetto I.: A prospective randomized study comparing forceful dilation and esophagomyotomy in patients with achalasia of the esophagus. Gastroenterology 80:789, 1980.
- 3.- Ellis F.H.; Olsen A. M.; Schlegel J. F.; et al :Surgical treatment of esophageal hipermotility disturbances. J.A.M.A. 188:862, 1964.
- 4.- Okike N.; Payne W. S.; Neufeld D. M.; et al :Esophagomyotomy vs forceful dilation for achalasia of the esophagus:Results in 899 patients. Ann Thorac Surg 28 :119, 1979.
- 5.- Yon J., Christensen J., :An uncontrolled comparison of treatments for achalasia. Surg., 182:672, 1975.
- 6.- Vantrappen G., Hellemans J., DeLoof W. :Treatment of achalasia with pneumatic dilatations. Gut 12:268, 1971.
- 7.- Castell D. O. :Achalasia and diffuse esophageal spasm. Arch. Intern Med 136:571, 1976.
- 8.- Ellis F. H., Olsen A. M. : Achalasia of the esophagus. Major problems in clinical surgery IX, 1969 Saunders
- 9.- Rees J.R., Thorbjarnarson B., Barnes W. H. : Achalasia :Results of operation in 84 patients. Ann Surgery, 171:195, 1979.
- 10.- Sawyers J. L., Foster J. H., : Surgical treatment of achalasia. Dis Chest, 52:310, 1967.
- 11.- Black J., Vorback A. N., Collis J.L. : Results of Heller's operation for achalasia of the esophagus. The importance of hiatal repair.

- 12.- Horster F.A., Duhm B., Maul W., : Estudio clínico sobre la farmacocinética del éster dimetilico del ácido 4-(2'-nitrofenil)-2-6 dimetil 1-4 dehidropiridino 2-5 decarboxílico marcado con carbono radioactivo. *Arzneim Forsh (Drug Res)* 22:330, 1972.
- 13.- Coraboeuf E. : Calcium conductance and calcium antagonists. 4th International Adalat Symposium, Proceedings of the Symposium held at Paris. Oct 19-20, 1970, *Exerpta Medica*, 3, 1980.
- 14.- Golberg., Reicheck N., Wilson., : Nifedipine in the treatment of Prinzmetal's (variant) angina. *Am J Card*, 44:804, 1979.
- 15.- Heupler F.A., Proudfit W.L., : Nifedipine therapy for refractory coronary arterial spasm. *Am J Card* 44:798, 1979.
- 16.- Ellrodt G., Christopher Y.C., Chew M.B. : Therapeutic implications of slow channel blockade in cardiocirculatory disorders. *Circulation* 62:669, 1980.
- 17.- Opie L.H., : Calcium antagonists. *Lancet* 12:806, 1980.
- 18.- Henry P.D., : Comparative pharmacology of calcium antagonists : Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am J Card*, 46:1047, 1980.
- 19.- Braunwald E., : Mechanisms of action of calcium channel blocking agents. *N Engl J Med*, 307:1618, 1982.
- 20.- Fox J.E.T., Daniel E.E., : The role of calcium in genesis of lower esophageal sphincter tone and other active contractions. *Am J Card* 237:163, 1979.
- 21.- DeCarle J.D., Christensen J., Szabo C.A., : Calcium dependance of neuromuscular events in esophageal smooth muscle of the opossum. *Am J Physiol* 232:E 547, 1977.
- 22.- Weiser H.F., Lepsien G., Golenhofen K., : Klinische and experimentelle untersuchungen zur wirkung von nifedipine, auf die glatte muskulatur de esophagus. *Gastroent* 15691, 1977.

- 23.- Blackwell J.N., Holt S., Heading R.C. : Effect of nifedipine esophageal motility and gastric emptying. *Digestion* 2150, 1981.
- 24.- Berger K., McCallum R.W. : Nifedipine in the treatment of achalasia. *Ann Int Med* 96:61, 1982.
- 25.- Waters P.F., DeMeester T.R.,: Foregut motor disorders and their surgical managment. *Med Clin North Am* 65:1235, 1981.
- 26.- Vantrappen G., Hellemans J., : Treatment of achalasia and related motor disorders. *Gastroenterology* 79:144, 1980.
- 27.- Pope C.E., : A dynamic test of sphincter strength. Its aplication to lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 52:779, 1981.
- 28.- Pope C.E., Meyer G.W., Castell D.O., : Is measurement of lower esophageal sphincter pressure clinically useful ?. *Dig Dis* 26:1025, 1981.
- 29.- Gross R., Johonson L.F., Kaminsky R.J. : Esophageal emptying in achalasia quantitated by a radioisotope technique. *Dig Dis* 24:945 1979.
- 30.- Ruseell C.O., Hill L.D., Holmes E.R. : Radionuclide transit ; a sensitive screening test for esophageal disfunction. *Gastroenterology* 80:887, 1981.
- 31.- Kikendall J.W., Mellow H.M. : Effect of sublingual nitroglycerin and long acting nitrate preparations on esophageal motility. *Gastroenterology* 79:703, 1980.
- 32.- Rozen P., Gelfond M., : Effect of nitrates on lower esophageal pressure in achalasia : a potential therapeutic aid. *Gut* 22:312 1981.
- 33.- Rozen P., Gelfond M. : Radionuclide confirmation of the therapeutic value of isosorbide dinitrate in relieving the dysphagia of achalasia. *J Clin Gastroent* 4:17, 1982

- 34.- Bartolloti M. Labo G. : Clinical and manometric effect of nifedipine in patients with esophageal achalasia. *Gastroenterology* 80 :39, 1981.
- 35.- Gelfond M., Rozen P., Gilat M., : Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia : a clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology* 83 :963, 1982.
- 36.- Hongo M., Traube M., McCallum R.W. : Effects of nifedipine on esophageal motor function in humans : correlation with plasma nifedipine concentration. *Gastroenterology* 86:8, 1984.