

EDITORIAL

Toxina botulínica en el tratamiento de la acalasia

J. Ponce García

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe. Valencia.

La acalasia idiopática del esófago es un trastorno motor de etiología desconocida, caracterizado por la pérdida de la peristalsis y el fracaso en la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) que con frecuencia es hipertónico. Estas anomalías motoras que caracterizan a la acalasia condicionan una obstrucción funcional para el tránsito esofagogástrico cuyo equivalente clínico es la disfagia, síntoma capital y prácticamente constante. La retención de material deglutido en el esófago explica la regurgitación que, además, puede causar complicaciones pulmonares relacionadas con fenómenos de broncoaspiración.

El desconocimiento de la etiología hace que el tratamiento de la acalasia idiopática sea paliativo. Las distintas opciones terapéuticas que se han ensayado se fundamentan en el conocimiento fisiopatológico que se posee de la enfermedad y tienen como objetivo fundamental conseguir el control de los síntomas de manera estable y continua, permitiendo la incorporación del paciente a un régimen de vida y alimentación lo más próximo posible al normal. Entendiendo que la dismotilidad del EEI es la principal causante de la obstrucción funcional para el tránsito, se han probado agentes farmacológicos que pudieran disminuir la barrera presiva que constituye este esfínter (antagonistas del calcio, nitratos) y acciones mecánicas que tuvieran el mismo efecto a través de la disrupción de las fibras musculares esfinterianas mediante la dilatación forzada de la unión esofagogástrica (dilatadores metálicos, hidrostáticos, neumáticos), o con la sección de la musculatura (cardiomiotomía).

Históricamente, el primer tratamiento que se aplicó fue la dilatación de la unión esofagogástrica mediante un diente

de ballena que se usaba con ocasión de la ingesta para conseguir la apertura del cardias, facilitando el vaciamiento esofágico. Básicamente, la situación no ha cambiado mucho desde entonces en cuanto al modelo terapéutico (provocar la apertura del EEI), pero sí que se han producido mejoras en términos de eficacia, siendo éstas muy notorias en cuanto a la duración del efecto. Hasta la fecha, la dilatación forzada de la unión esofagogástrica y la cardiomiotomía quirúrgica constituyen las mejores opciones terapéuticas. Las dos se han mostrado eficaces a largo plazo para controlar los síntomas y, aunque los resultados varían entre distintas series, alcanzan valores muy aceptables (65-90% de los pacientes). No están exentas de morbilidad, siendo la perforación esofágica la más importante en el caso de la dilatación neumática, con una incidencia estimada del 3-5%, y el reflujo gastroesofágico en la cardiomiotomía, lo que justifica que muchos asocien una funduplicatura para evitarlo con el inconveniente de que ésta puede ser, a su vez, causa de disfagia¹⁻³.

La posibilidad de tratar la acalasia con fármacos es una opción deseable, especialmente si se consiguiese con agentes de fácil administración (oral mejor que parenteral) y que careciesen de efectos indeseables. Desafortunadamente, todos los fármacos que se han ensayado hasta el momento sólo han gozado de un corto período de desmesurado esplendor, fruto del entusiasmo con que se valoraba su eficacia en las primeras observaciones. El resultado de estudios diseñados y evaluados con mayor rigor han puesto de manifiesto su escaso valor terapéutico, quedando limitado su uso, en el momento actual, a pacientes sin posibilidad de ser tratados mediante dilatación forzada o cardiomiotomía.

Recientemente, se ha incorporado una nueva modalidad terapéutica: la inyección local de toxina botulínica en la región del cardias bajo control endoscópico. Esta forma de tratamiento venía avalada por su utilidad en otras condiciones patológicas relacionadas con una dismotilidad, si bien la musculatura implicada en la práctica totalidad de los casos era de tipo estriado. La utilidad terapéutica de la toxina botulínica en la acalasia esofágica se basa en la po-

Correspondencia: Dr. J. Ponce García.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido el 9-12-97; aceptado para su publicación el 9-12-97.

(*Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 289-293)

sible acción que puede tener disminuyendo el tono del EEI.

Existen muchas evidencias que indican que el tono del EEI resulta del balance entre factores estimulantes e inhibidores de su musculatura. La acetilcolina y la sustancia P son los principales neurotransmisores que activan la contracción, mientras que el péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico actúan inhibiéndola. En la acalasia esofágica se han descrito diversas alteraciones que podrían interferir con el control neuromuscular (cambios degenerativos de causa desconocida en el núcleo dorsal del vago, en los nervios vagos y en el plexo mientérico). Por razones que se ignoran hay una pérdida selectiva de nervios inhibidores⁴ y prueba de esto es el efecto de la estimulación gangliónica o de la infusión de colecistocinina pues, al contrario que en los individuos sanos donde reduce la presión del EEI, en los pacientes con acalasia no tiene efecto o provoca una respuesta paradójica (incremento de la presión del esfínter)⁵. En cambio, el sistema colinérgico estimulador aparece preservado y, de hecho, el EEI se contrae cuando es tratado con edrofonio (inhibidor de la colinesterasa) o con mecolil (análogo de la acetilcolina). Por lo tanto, hay argumentos para aceptar que la dismotilidad esfinteriana en la acalasia podría ser la expresión de un desbalance entre los sistemas excitador e inhibidor, con predominio del primero. La hipertonía del esfínter se explicaría por la minusvalía de los factores inhibidores de la contracción a lo que se añadiría la hipersensibilidad del músculo al estímulo contráctil. El fallo en la relajación esfinteriana estaría relacionado también con la función disminuida de los nervios que inhiben la contracción del EEI. La toxina botulínica inhibe la transmisión neuromuscular por bloqueo de la liberación de acetilcolina en las terminaciones presinápticas⁶. Estudios en animales han demostrado que la inyección local de la toxina en la región del cardias disminuye la presión basal del EEI, pero se conserva su capacidad de respuesta contráctil al ser tratado con betanecol y pentagastrina, que actúan directamente sobre el músculo esfinteriano⁷. Así pues, se puede interpretar la acción de la toxina botulínica como el resultado de la inhibición del tono colinérgico excitatorio del músculo esfinteriano. Por tanto, el beneficio terapéutico de la toxina botulínica en pacientes con acalasia está relacionado con su capacidad de reducir la presión del EEI al interferir sobre la invervación colinérgica excitatoria. No hay evidencia de que mejore la función de los nervios que inhiben la contracción del esfínter.

Con estos antecedentes, se informa en 1993 del resultado del tratamiento de una paciente con acalasia esofágica idiopática mediante la inyección local de toxina botulínica en el cardias bajo control endoscópico⁸, y poco después el mismo grupo publica consecutivamente los resultados de un estudio abierto realizado en 10 pacientes⁹ y otro aleatorizado, a doble ciego frente a placebo con 21 pacientes¹⁰, ampliando el espectro terapéutico para la acalasia con esta nueva opción que, *a priori*, resulta muy interesante por su simplicidad y el escaso riesgo que se le supone. En estos estudios y en otros posteriores¹¹⁻¹⁵, algunos con muy pocos pacientes, resulta evidente que, cuando hay respuesta

al tratamiento, la mejoría sintomática es transitoria (alrededor del 60% de los pacientes a los 6 meses). La recurrencia temprana de los síntomas hace que en muchos casos se considere la posibilidad de repetir muy pronto la inyección de toxina botulínica, y parece ser que los que responden a la primera inyección también pueden hacerlo a la segunda.

Un dato a tener en cuenta es que no todos los pacientes responden desde el principio, variando la tasa de respondedores según las series (64-70%)^{12,13} y más aún en función del tiempo de seguimiento. En este sentido, tiene especial interés el estudio de Cuillière et al¹⁴, pues al ser multicéntrico la información tiene una procedencia diversa y no de un centro especializado exclusivamente, pudiendo ser un exponente fidedigno de la verdadera efectividad de este tratamiento en la práctica clínica habitual. En este estudio se incluyeron 55 pacientes, y la mejoría sintomática analizada por intención de tratar fue del 75, 69 y 60% de los pacientes a las 2 semanas y a los 2 y 6 meses, respectivamente. Sólo un tercio de los pacientes que recibieron la segunda sesión de toxina botulínica presentaban alivio sintomático sostenido a los 6 meses. Por otra parte, la probabilidad de mejoría sintomática a ese plazo de tiempo después de la primera administración de toxina botulínica se limitaba a la mitad de los pacientes (52%). En otro estudio¹³ se estimó en un 68% la probabilidad de quedar en remisión a un año el grupo de pacientes respondedores. La corta duración que tiene la toxina botulínica sobre los síntomas se refleja directamente por medio del tiempo de respuesta, que se ha calculado en 7,1 y 10,8 meses después de la primera y la segunda administración de la toxina, respectivamente¹¹.

La transitoriedad del efecto terapéutico de la toxina botulínica parece ser la norma y se explica bien si se tiene en cuenta la disminución que produce sobre la presión basal del EEI, que ha demostrado ser un buen predictor de la respuesta terapéutica en la acalasia¹⁶. En todos los estudios que analizan este parámetro se observa de manera constante que la reducción que se produce en la presión esfinteriana es de menos del 50%, quedando en valores excesivamente elevados (en general por encima de 20 mmHg)^{8-11,13-15}. Este dato alerta sobre la duración de la eficacia terapéutica, pues con valores de presión tan elevados no se puede esperar que sea prolongada. Esto es lo observado en pacientes tratados mediante dilatación neumática, en quienes la disminución del tono del EEI por debajo de 10 mmHg un mes después del tratamiento fue altamente predictiva de la respuesta a largo plazo¹⁷. En este sentido, se ha observado que sólo responden el 50% de los pacientes cuando el tono del EEI una semana después del tratamiento con toxina botulínica es superior a 20 mmHg¹³.

Se ha propuesto diferenciar a los pacientes con acalasia en dos subgrupos según respondan (sensibles) o no (resistentes) al tratamiento con toxina botulínica, e incluso hay estudios en los que se llega a concretar la evaluación de la eficacia de este tratamiento sólo en los primeros, lo que magnifica los resultados¹³. Tiene interés conocer el perfil de estos dos subgrupos y más aún saber si se podrían iden-

tificar antes de iniciar el tratamiento, para poder excluir a los que se prevé que tengan mala respuesta terapéutica. Desafortunadamente, no se ha encontrado ningún parámetro funcional esofágico o clínico antes del tratamiento que pueda predecir la respuesta al mismo de manera individual¹²⁻¹⁴. En general, el subgrupo de pacientes respondedores tiende a ser de mayor edad, lo que coincide con lo observado con la dilatación neumática¹⁷ y parece existir mejor respuesta terapéutica en la acalasia vigorosa que en la típica, con independencia de la edad del paciente, en contra de lo observado con la dilatación neumática, donde la respuesta es similar¹⁸.

La mayor edad y el carácter vigoroso de la acalasia como factores definitorios de un perfil de buena respuesta pueden tener mucha trascendencia a la hora de concretar la utilidad de la toxina botulínica. La consideración de estos dos factores haría proclive el uso de este tratamiento en casos de acalasia vigorosa que es infrecuente y en pacientes de edad avanzada en los que puede ser de mucho interés por la limitación que pueden tener, por su mayor riesgo, para otras opciones terapéuticas (cardiomiotomía, dilatación neumática). Similares razones inducirían a no indicarlo en pacientes jóvenes o al menos de edad no avanzada con acalasia típica que son precisamente el grupo más frecuente en la práctica diaria. En este sentido, se ha observado una respuesta terapéutica muy baja (27%) a la toxina botulínica en pacientes menores de 50 años con acalasia típica¹³.

En cualquier caso, antes de incorporar una nueva opción terapéutica para uso clínico es necesario evaluar sus ventajas e inconvenientes en relación a lo disponible. No se han publicado estudios comparativos frente a la cardiomiotomía y los existentes con dilatación neumática son muy escasos y con pocos pacientes. Bansal et al¹⁹ informan que la dilatación neumática es más efectiva a largo plazo. Annesse et al¹¹ no encuentran diferencias entre la inyección de toxina botulínica (hasta 2 sesiones) y la dilatación neumática (3 sesiones en días sucesivos) con un control similar de los síntomas a 6 y 12 meses, pero el número de casos estudiados es muy reducido (total 16 pacientes). No obstante, la disminución del tono del EEI fue mayor con la dilatación neumática (72%) que con la toxina botulínica (49%), si bien tendía a mantenerse con ésta a 6 y 12 meses (alrededor de 17 mmHg) y a elevarse algo con el paso del tiempo en el grupo con dilatación neumática (de 10 a 13 mmHg), pero siempre con valores menores con esta última.

Argumentos a favor de la toxina botulínica son la simplicidad de su aplicación y su escasa morbilidad que coincide con la ausencia de cambios significativos en la pared esofágica cuando se analiza por ultrasonografía, en comparación con la dilatación neumática, que provoca un aumento difuso del grosor de la mucosa y la submucosa, compatible con edema, pero que se normaliza en 24 h, indicando que el efecto mecánico lesivo es transitorio²⁰. No obstante, la experiencia con toxina botulínica es todavía muy reducida, tanto por el breve tiempo en que se está usando, como por el número de pacientes tratados (muy pequeño en comparación a la dilatación forzada y a la car-

diomiotomía). Por este motivo, hay que mantener cierto grado de cautela en cuanto a su morbilidad, que podría ser mayor al tener que repetir las inyecciones de toxina. Por el momento, el efecto secundario más descrito ha sido el dolor torácico pasajero que también aparece al inyectar suero fisiológico¹⁰⁻¹⁴, por lo que se puede atribuir a la inyección en sí misma, y exantema facial^{10,12}; pero también se han referido síntomas de reflujo gastroesofágico, exposición ácida anormal del esófago determinada por pHmetría e incluso esofagitis severa^{10,12,14,21,22}.

Desde otro punto de vista, para definir las indicaciones de la toxina botulínica es necesario conocer con precisión la eficacia terapéutica a largo plazo. Las series publicadas hasta el momento tienen un tiempo de seguimiento relativamente breve (pocos pacientes superan el año) y se investiga el efecto obtenido con la inyección de toxina botulínica después de una sesión, dos en algunos de los casos que recidivan y como máximo tres sesiones. De esta manera, se desconoce cuántas sesiones serían necesarias para mantener a los pacientes asintomáticos de forma sostenida, si más de tres sesiones son igualmente efectivas y si aumentan la morbilidad. En todo caso, con los datos publicados es evidente que el efecto terapéutico de cada nueva sesión no es absoluto y cabe la posibilidad incluso de que vaya disminuyendo la tasa de respuesta a medida que aumenta el número de sesiones, de manera similar a lo observado con la dilatación neumática¹⁷. De ser así, se tendrá que fijar el máximo de sesiones a realizar para definir el fracaso terapéutico con este tratamiento antes de ofrecer otro.

Después de estas reflexiones cabe preguntarse qué lugar puede ocupar hoy día la toxina botulínica en el tratamiento de la acalasia esofágica. Ciertamente, en pacientes con edad avanzada, con contraindicación para otras formas de tratamiento, pronóstico de vida corto, etc., la toxina botulínica podría ser una opción a considerar e incluso ser indiscutible en ciertos casos por no poder aplicar otras. Pero éste es un grupo muy reducido de pacientes y no el perfil de la mayoría, donde debe primar la eficacia terapéutica prolongada y estable, sin dependencia médica, sobre la simplicidad de un tratamiento que parece estar gravado por la recidiva temprana.

Por la información disponible, aunque es escasa, otro grupo de pacientes que podría beneficiarse del tratamiento con toxina botulínica son los que fracasan con la dilatación forzada o la cardiomiotomía. En éstos, los resultados son similares a los observados en los pacientes tratados de primera intención con toxina botulínica. Annesse et al²³, en un reducido número de pacientes con fracaso previo a la dilatación neumática (3 casos) o a la cardiomiotomía (2 casos), observaron que la inyección de toxina botulínica mejoraba los síntomas en 4 pacientes, pero se necesita la reinyección en 3 de estos 4 respondedores entre los 3 y 6 meses. Más sólida es la información del estudio de Fishman et al¹² en una serie de 60 pacientes de los que 30 habían sido tratados previamente sin éxito con dilatación neumática o cardiomiotomía. En estos últimos, la tasa de respondedores a la toxina botulínica fue similar (67%) a la que observaron en los otros 30 pacientes que no habían

sido tratados previamente (73%). Por tanto, el fracaso terapéutico con la dilatación neumática o con la cardiomiectomía no predice la mala respuesta a la toxina botulínica. Igual parece suceder en el caso contrario, aunque la información disponible es, una vez más, muy escasa. *A priori* no parece que puedan haber factores que hagan que la respuesta a la dilatación neumática tenga que ser menor en los pacientes que han fracasado con la toxina botulínica. En dos estudios^{10,13} se observó que al menos la respuesta inmediata a la dilatación neumática era buena.

El tratamiento con toxina botulínica también estaría justificado en otras situaciones puntuales y en este contexto se incluyen pacientes con riesgo a las otras alternativas terapéuticas, habiéndose observado que los resultados son parecidos^{24,25}. También se ha aplicado a pacientes con acalasia secundaria^{12,26}, aunque en un estudio se ha sugerido que la respuesta en estos casos es más baja (20%)¹².

Ahora bien, las indicaciones comentadas hasta ahora afectan a un grupo muy reducido de los pacientes que se atienden a diario. El mayor número sufre una acalasia típica, no presentan contraindicación para la dilatación neumática, ni siquiera son muchos los que no pueden acceder a la cardiomiectomía y los resultados de estos dos tratamientos son buenos y están evaluados a muy largo plazo. Hoy día es práctica muy generalizada indicar como primera opción la dilatación forzada, que la mayoría realiza mediante balones neumáticos y reservar la cardiomiectomía para los pacientes que no responden a la dilatación. Con esta estrategia se consiguen buenos resultados a largo plazo en más del 90% de los pacientes ya que la eficacia terapéutica es alta con la dilatación forzada, pero además la falta de respuesta a este tratamiento no presupone fracaso con la cardiomiectomía (datos no expuestos). Esta forma de tratamiento secuencial que convierte a la cirugía en la opción para rescatar a los pacientes que no responden a la dilatación forzada, tiene su principal sustento en la mayor simplicidad y el menor coste de la dilatación neumática². Igual de aceptable es indicar la cardiomiectomía como primera línea terapéutica, en especial si no está disponible la dilatación forzada y siempre que se posea suficiente experiencia en cirugía funcional esofágica.

En este contexto resulta difícil situar a la toxina botulínica como opción terapéutica de primera elección o incluso equivalente a la dilatación neumática o la cardiomiectomía. Hasta que demuestre su efectividad a largo plazo y cómo se consigue (número e intervalo de las sesiones y la morbilidad que conlleva), así como su rendimiento terapéutico en términos de eficiencia (la repetición de las sesiones incrementa los costes), el tratamiento con toxina botulínica no parece que vaya a desplazar a las otras opciones de la primera línea terapéutica, quedando limitado para los pacientes con contraindicación para las mismas o que hayan fracasado. En cambio, para el futuro inmediato, con la información disponible, parece vislumbrarse que los avances terapéuticos para la acalasia puedan venir desde el tratamiento quirúrgico, ya que es posible que el desarrollo de la cirugía laparoscópica, con las ventajas que conlleva, sitúe a la cardiomiectomía en el primer plano²⁷. Con todo este panorama, el tratamiento con toxina botulínica puede

quedar como «algo que ofrecer a los pocos a los que no les puede dar lo mejor».

BIBLIOGRAFÍA

1. Vantrappen G, Janssens J. To dilate or to operate? That is the question. *Gut* 1983; 24: 1.013-1.019.
2. Parkman HP, Reynolds JC, Ouyang A, Rosato EF, Eisenberg JM, Cohen S et al. Pneumatic dilatation or esophagomyotomy treatment for idiopathic achalasia: clinical out-comes and cost analysis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 75-85.
3. Clouse RE, Diamant EN. Motor physiology and motor disorders of the esophagus. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editores. *Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. Filadelfia: WB Saunders Co., 1998; 467-497.
4. Aggestrup S, Uddman R, Sunder F, Fahrenkrug J, Hakanson R, Rahbek Sorensen H et al. Lack of vasoactive intestinal polypeptide nerves in esophageal achalasia. *Gastroenterology* 1983; 84: 924-927.
5. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Patel GK, Toouli J, Arndorfer RC. Paradoxical lower esophageal sphincter contraction induced by cholecystokinin-octapeptide in patients with achalasia. *Gastroenterology* 1981; 80: 327-333.
6. Simpson LL. The origin, structure and pharmacologic activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981; 33: 155-188.
7. Pasricha PJ, Ravich WJ, Kalloo AN. Effects of intrasphincteric botulinum toxin on the lower esophageal sphincter in piglets. *Gastroenterology* 1993; 105: 1.045-1.049.
8. Pasricha PJ, Ravich WJ, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia. *Lancet* 1993; 341: 244-245.
9. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Treatment of achalasia with intrasphincteric injection of botulinum toxin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 590-591.
10. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med* 1995; 322: 774-778.
11. Annese V, Basciani M, Perri F, Lombardi G, Frusciante V, Simone P et al. Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia. *Gastroenterology* 1996; 111: 1.418-1.424.
12. Fishman VM, Parkman HP, Schiano TD, Hills C, Dabezies MA, Cohen S et al. Symptomatic improvement in achalasia after botulinum injection of the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1.724-1.730.
13. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 1996; 110: 1.410-1.415.
14. Cullière C, Ducrotté P, Zerbib F, Metman EH, De Lozote D, Guillemot F et al. Achalasia; outcome of patients treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin. *Gut* 1997; 41: 87-92.
15. López P, Castiella A, Montalvo L, Bujanda L, Alzate LF, Gil Y, Arenas JI. Tratamiento de la acalasia con toxina botulínica. *Rev Esp Enf Digest* 1997; 89: 367-370.
16. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992; 103: 1.732-1.738.
17. Ponce J, Garrigues V, Pertejo V, Sala T, Berenguer J. Individual prediction of response to pneumatic dilation in patients with achalasia. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2.135-2.141.
18. Ponce J, Garrigues V, Pertejo V, Valverde J, Gálvez C, Berenguer J. ¿Existen diferencias clínicas y en la respuesta a la dilatación neumática entre la acalasia típica y la vigorosa? *Gastroenterol Hepatol* 1995; 18: 315-318.
19. Bansal R, Scheiman JM, Barnett JR, Nostrant TT. A randomized trial of Witzel pneumatic dilation vs intrasphincteric injection of botulinum toxin for achalasia. *Gastroenterology* 1995; 108: 52.
20. Schiano TD, Fisher RS, Parkman HP, Cohen S, Dabezies M, Miller LS. Use of high-resolution endoscopic ultrasonography to assess esophageal wall damage after pneumatic dilation and botulinum toxin injection to treat achalasia. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 151-157.

J. PONCE GARCÍA.— TOXINA BOTULÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ACALASIA

21. Rollan A, González R, Carvajal S, Chianale J. Endoscopic intrasphincteric injection of botulinum toxin for the treatment of achalasia. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 189-191.
22. Eaker EY, Gordon JM, Vogel SB. Untoward effects of esophageal botulinum toxin injection in the treatment of achalasia. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 724-727.
23. Annese V, Basciani M, Lombardi G, Caruso N, Perrí F, Simone P et al. Perendoscopic injection of botulinum toxin is effective in achalasia after failure of myotomy or pneumatic dilation. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 461-465.
24. Gordon JM, Eaker EY. Prospective study of esophageal botulinum toxin injection in high-risk achalasia patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1.812-1.817.
25. Dufour JF, Fawaz KA, Libby DE. Botulinum toxin injection for secondary achalasia with esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 191-193.
26. Ferrari AP, Siqueira ES, Brant CQ. Treatment of achalasia in Chaga's disease with botulinum toxin. *N Engl J Med* 1995; 332: 824-825.
27. Hunter JG, Trus TL, Branum GD, Waring PJ. Laparoscopic Heller myotomy and fundoplication for achalasia. *Ann Surg* 1997; 225: 655-665.