

## La toxina botulínica como alternativa de tratamiento en pacientes con acalasia

*Botulinum toxin as an alternative treatment in patients with achalasia*

Yosvany Rojas Peláez<sup>1\*</sup>

Yon Luis Trujillo Pérez<sup>2</sup>

Guillermo Brito Adam<sup>3</sup>

Everto Daniel Menéndez Estrada<sup>3</sup>

Martín Chiong Quesada<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Policlínico Docente José Martí de Camagüey. Camagüey, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Provincial Amalia Simoni. Universidad Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Provincial Universitario Manuel Ascunce Domenech de Camagüey. Camagüey, Cuba.

\*Autor para la correspondencia (email) [yrojas.cmw@infomed.sld.cu](mailto:yrojas.cmw@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Fundamento:** dentro de las enfermedades que afectan al esófago se encuentra la acalasia. A pesar de no existir ningún tratamiento curativo para esta enfermedad, sí existen varias estrategias terapéuticas paliativas; en los últimos años se habla cada vez más del uso de la toxina botulínica.

**Objetivo:** evaluar la efectividad de la toxina botulínica como alternativa de tratamiento en pacientes con acalasia en Camagüey.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, de corte longitudinal y prospectivo. El universo de estudio ascendió a un total de 13

pacientes. Los datos se plasmaron en una ficha de recolección. Para mejor comprensión la información se mostró en tablas.

**Resultados:** se negaron a recibir otro tratamiento, seis pacientes, para un 46,15 %. Se evidenció un resultado satisfactorio de esta opción terapéutica a corto plazo en el 100 %. No aparecieron recidivas de la enfermedad durante los primeros seis meses del realizado el tratamiento, en ninguno de los pacientes. Más de la mitad de los casos tratados no presentaron reacciones adversas, con un 61,54 %.

**Conclusiones:** el tratamiento se aplicó ante la negativa de la mayoría de los pacientes para recibir otra opción terapéutica. La evaluación a corto plazo evidenció que la totalidad de los pacientes refirió estar asintomático, y aparecieron recidivas entre los nueve y 12 meses. Predominaron los pacientes que no presentaron efectos adversos.

**DeCS:** ACALASIA DEL ESÓFAGO/tratamiento farmacológico; ACALASIA DEL ESÓFAGO/diagnóstico; TOXINAS BOTULÍNICAS/uso terapéutico; TOXINAS BOTULÍNICAS/efectos de los fármacos; EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS.

## **ABSTRACT**

**Background:** achalasia is found among the diseases that affect the esophagus. Although there is no curative treatment for this disease, there are several palliative therapeutic strategies; in recent years the use of botulinum toxin has been increasingly discussed.

**Objective:** to evaluate the effectiveness of botulinum toxin as an alternative treatment in patients with achalasia in Camagüey.

**Methods:** a descriptive, longitudinal and prospective study was carried out. The study universe increased to a total of 13 patients.

The data was recorded in a collection form. For better understanding the information was shown in tables.

**Results:** six patients, for 46.15 % refused to receive another treatment. A satisfactory result of this short-term therapeutic option was found in 100 %. There were no recurrences of the disease during the first six months of the treatment, in none of the patients. More than half of the treated cases did not present adverse reactions, with 61.54 %.

**Conclusions:** the treatment was applied when most of the patients refused to receive another therapeutic option. The short-term evaluation showed that all patients reported being asymptomatic, and recurrences appeared between nine and 12 months. Patients who did not present adverse effects predominated.

**DeCS:** ESOPHAGEAL ACHALASIA/drug therapy; ESOPHAGEAL ACHALASIA/diagnosis; BOTULINUM TOXINS/therapeutic use; BOTULINUM TOXINS /drug effects; DRUG EVALUATION.

Recibido: 06/02/2018

Aprobado: 29/04/2018

## **Introducción**

Dentro de las enfermedades que afectan al esófago se encuentra la acalasia, enfermedad degenerativa, adquirida del sistema nervioso entérico que se conoce hace más de 300 años. <sup>(1,2,3,4)</sup> El término de acalasia, citado por Martín de Argila C y Boixeda D, <sup>(1)</sup> en su investigación fue propuesto por Arthur Hurst en 1927, el cual

proviene de dos raíces latinas: *a* = ausencia y *chalus* = relajación y su significado literal es: falta de relajación. Es, por tanto, una dismotilidad esofágica, que cursa con incompleta relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) después de la deglución, aperistalsis y reemplazo de la peristalsis normal, por contracciones repetitivas, simultáneas y propulsivas, denominadas ondas terciarias. Estas anomalías provocan estasis de los alimentos y dilatación progresiva del esófago y son responsables de la sintomatología y de las complicaciones de la enfermedad. (4,5)

A pesar de no existir ningún tratamiento curativo para esta enfermedad, por la imposibilidad de restaurar la pérdida neuronal, si existen varias estrategias terapéuticas paliativas, en este sentido se describen tres opciones de tratamiento: tratamiento farmacológico; dilataciones endoscópicas; tratamiento quirúrgico. (2, 5,6,7) El tratamiento farmacológico se considera poco útil, de allí que se utilice poco y de manera temporal. (8) La dilatación del cardias está dirigida a romper o debilitar con medios mecánicos las fibras musculares del EEI. (3, 9,10)

La evolución de las técnicas quirúrgicas hacia métodos menos invasivos y que controlan la aparición del reflujo, hace que en la actualidad sea el más utilizado. (11) Algunas de sus desventajas son el alto costo inicial, mayor período de recuperación y el desarrollo de reflujo gastroesofágico (10-30 % de los casos), por su frecuencia. (2, 9,12)

La mayor frecuencia de la acalasia en edades avanzadas de la vida, condiciona que muchos pacientes tengan un deterioro físico y de salud importante en el momento del diagnóstico, por la presencia de enfermedades graves o descompensadas, que los hace no tributarios de recibir tratamiento farmacológico, dilataciones o cirugías, pues sus riesgos superan el de los posibles beneficios. Por esta razón, en los últimos años se habla cada vez más del uso de la toxina botulínica en

este grupo de pacientes. <sup>(3)</sup> Tighe AP y Schiavo G, <sup>(13)</sup> citan que el médico alemán Justinus Kerner, fue el primero en describir los efectos de la toxina botulínica.

En 1897 Emile Van Ermengem descubre al microorganismo que la produce; en 1928 Tessmer Snipe y Hermann Sommer logran purificarla y en 1949 el grupo de Arnold Burgen describe su acción sobre la liberación de acetilcolina. En 1993, Pasricha la empleó con buenos resultados en la acalasia. Con posterioridad su uso se ha extendido a otras enfermedades clínicas. <sup>(14,15,16,17)</sup> Se trata de las toxinas más potentes que existen (onabotulínica A, abobotulínica A y rimabotulínica B), producidas por el *Clostridium botulinum*, una bacteria gram positiva anaerobia, que se encuentra en la tierra. Desde el punto de vista químico son polipéptidos compuestos por dos subunidades o cadenas, una pesada (100 kDa) y una ligera (50 kDa), unidas por puente disulfuro. En la práctica médica se utiliza sobre todo la toxina botulínica tipo A, pues otros tipos han demostrado tener una acción mucho más corta. <sup>(17,18)</sup> Se comercializa en varias presentaciones: Botox (industria estadounidense *Allergan Pharmaceuticals*), Dysport, distribuida por los laboratorios *Ipsen Pharma*, sobre todo en Europa y Xeomin, que es el que se utiliza en Cuba. <sup>(11)</sup>

No se recomienda en pacientes con: miastenia grave, alergia al huevo, procesos inflamatorios o infecciosos en el sitio de inyección y junto a aminoglucósidos y anticoagulantes. <sup>(19,20)</sup> Su acción se basa en el bloqueo de la liberación de acetilcolina de la terminación nerviosa, que reduce la actividad contráctil de la musculatura lisa del EEI y conduce a una parálisis flácida mantenida, acciones que se logran con dosis muy bajas. <sup>(1, 16, 21, 22)</sup> Al mismo tiempo su inyección local limita su acción a un sitio específico e incrementa la seguridad del tratamiento. <sup>(23)</sup>

En Camagüey, no existen estudios sobre el tema y en los últimos años se han reportado casos de acalasia, un número importante de ellos son ancianos, lo que motivó la realización de la investigación. Como objetivo se trazó describir la efectividad de la toxina botulínica como alternativa de tratamiento en pacientes con acalasia.

## **Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo, de corte longitudinal y prospectivo, dirigido a evaluar la efectividad de la toxina botulínica como alternativa de tratamiento en pacientes con acalasia, atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, desde enero de 2014 a enero de 2016. El universo de estudio lo constituyó todos los pacientes adultos con diagnóstico de acalasia, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el estudio, cuya cifra ascendió a un total de 13 pacientes.

Una vez seleccionado los pacientes que cumplían criterios para recibir tratamiento con toxina botulínica, se les brindó toda la información relacionada con el mismo.

Más tarde fueron citados para una consulta posterior para aplicar el medicamento, lo que se realizó al tener en cuenta el siguiente procedimiento:

- Preparación del medicamento: cada ampolla de toxina botulínica contiene 100 U de polvo liofilizado, el contenido se diluyó en 4 mililitros (ml) de solución salina fisiológica al 0,9 % y se montó en una jeringuilla de 5 ml, con una aguja de escleroterapia de 6 mm, para garantizar penetrar en el músculo esfinteriano.
- Aplicación endoscópica: se introdujo el endoscopio según lo establecido, se identificó el EEI y se procedió a inyectar 25 unidades

del producto (1 ml), alrededor de 1 cm sobre la línea Z, en cada uno de los cuatro cuadrantes, para un total de 100 unidades. Este procedimiento debe realizarse en menos de 15 minutos. A todos los pacientes se les dio seguimiento en consulta al mes de aplicado el tratamiento y luego a los tres, seis, nueve y 12 meses. En esta consulta se evaluó la evolución del paciente y se identificó además la posible presencia de reacciones adversas al medicamento. En los casos donde fue necesario se repitió el tratamiento o se derivó el paciente a otra opción de tratamiento (si los aspectos que impidieron su aplicación inicial fueron eliminados o controlados).

### **Definiciones operacionales**

Impacto a corto plazo (evolución clínica de la disfagia): se evaluó como:

- Asintomático: el paciente refirió que la disfagia desapareció luego del tratamiento.
- Mejorado: la disfagia persistió, pero es menor en intensidad y frecuencia que antes del tratamiento.
- Igual: la disfagia se mantuvo con la misma intensidad y/o frecuencia que antes del tratamiento.
- Empeorado: la disfagia incrementó su intensidad y/o frecuencia, con respecto a antes del tratamiento.

La información se recopiló en una base de datos en Microsoft Excel 12.0. Los datos se procesaron con el sistema estadístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 11.0, Chicago, IL, USA), se determinaron los porcentajes en el estudio. Para mejor comprensión la información se mostró en tablas.

Se procedió a recoger el consentimiento informado para participar en el estudio. Se tuvo en cuenta que los pacientes tengan la posibilidad de escoger el tratamiento a recibir, lo que denota respeto a su

autonomía e implica que se cumplan los requisitos de la ética médica de explicar a los enfermos todo lo relacionado.

## Resultados

La mayoría de los casos incluidos en esta opción de tratamiento se negaron a recibir tratamiento con dilataciones o por medio de cirugía, lo que estuvo representado por seis pacientes, para un 46,15 %, le siguió en orden de frecuencia la presencia de comorbilidades, para un 30,77 % (tabla 1).

**Tabla 1.** Causas que motivaron el uso de la toxina botulínica como tratamiento alternativo en cada paciente del estudio

Causas	No	%
Se niega a otro tratamiento	6	46,15
Co-morbilidades	4	30,77
Enfermedad grave	2	15,38
Enfermedad descompensada	1	7,69
Total	13	100

Fuente: ficha recolección de datos

El 100 % de los enfermos refirió estar asintomático al ser evaluado en la primera consulta de seguimiento, lo que evidencia un resultado satisfactorio de esta opción terapéutica a corto plazo (tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes según el impacto a corto plazo del tratamiento con toxina botulínica

Impacto a corto plazo	No	%
Asintomáticos	13	100
Mejorados	-	-
Igual	-	-
Empeorados	-	-
Total	13	100

Fuente: ficha recolección de datos



En el estudio no aparecieron recidivas de la enfermedad durante los primeros seis meses del realizado el tratamiento, en ninguno de los pacientes; todos se mantuvieron asintomáticos o mejorados en este período (tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de los pacientes según el impacto a largo plazo del tratamiento con toxina botulínica

Tiempo	Aparición de recidivas				Total	%
	Si	%	No	%		
3 meses	0	-	13	100	13	100
6 meses	0	-	13	100	13	100
9 meses	5	38,46	8	61,54	13	100
12 meses	7	53,85	6	46,15	13	100

Fuente: ficha recolección de datos

Más de la mitad de los casos tratados no presentaron reacciones adversas, con un 61,54 % de frecuencia; en tres pacientes se presentó dolor, que fue el evento más frecuente, para un 23,08 %. Esto evidencia la seguridad de esta opción de tratamiento (tabla 4).

**Tabla 4.** Presencia o no de reacciones adversas al medicamento en los pacientes del estudio y tipo de evento presentado

Reacciones adversas	No	%
Ninguno	8	61,54
Dolor torácico	3	23,08
Sequedad bucal	1	7,69
Reflujo gastroesofágico	1	7,69
Total	13	100

Fuente: ficha recolección de datos

## Discusión

En la investigación se dio a escoger la posibilidad de tratamiento a recibir, aspecto que se cumplió y se puso a disposición de los pacientes la alternativa de utilizar la toxina botulínica, en algunos casos solo de manera temporal, hasta tanto se mejorara la situación de salud del paciente, se compensen las enfermedades de base e incluso que el paciente modifique su actitud ante el resto de las opciones terapéuticas.

La elevada frecuencia con la que esta enfermedad se presenta en las edades avanzadas de la vida, conlleva a tener que tratar a pacientes con una situación de salud compleja, motivada por la presencia de varias enfermedades en un mismo individuo. Algunos de estos padecimientos pueden estar en fases avanzadas o descompensadas, lo que lleva a que los enfermos se hallen muy deteriorados, donde la evaluación riesgo/beneficio, es un elemento importante para elegir el tratamiento a utilizar.

Por esta razón el personal de salud encargado de su atención debe estar preparado y en esto juega un papel muy importante la existencia de protocolos de tratamientos que prevean opciones para estos casos. Un estudio realizado en Colombia por Zoons E et al. <sup>(24)</sup> en el Hospital Universitario La Samaritana entre los años 2002-2005, reportó que fueron diagnosticados con acalasia 19 pacientes, de los cuales ocho se negaron a recibir tratamiento con dilatación neumática y fueron derivados a otros tratamientos (medicamentos o toxina). Esto también fue planteado por Peñaloza Ramírez A y Suárez Correa J, <sup>(11)</sup> y Campos G et al. <sup>(20)</sup> los que defienden las opciones endoscópicas de tratamiento y consideran que los mejores candidatos para el uso de toxina botulínica y medicamentos, son los pacientes ancianos inoperables.

Como se puede apreciar el 100 % de los enfermos refirió estar asintomático al ser evaluado en la primera consulta de seguimiento, lo que evidencia un resultado satisfactorio de esta opción terapéutica

a corto plazo. Un estudio realizado por Braghetto I et al. <sup>(7)</sup> en Chile, señala una mejoría sintomática a corto plazo, en un 65-90 % de los casos tratados con toxina botulínica. Pasricha PJ et al. <sup>(21)</sup> describen una mejor respuesta a corto plazo en pacientes mayores de 50 años, que en los que tienen menos de esta edad, con cifras de 82 % vs 43 %. Annese V et al. <sup>(22)</sup> por su parte, también reportan una respuesta positiva inmediata en el 100 % de los pacientes con acalasia vigorosa, frente a solo un 43 % en la acalasia clásica.

En el estudio no aparecieron recidivas de la enfermedad durante los primeros seis meses del realizado el tratamiento. La evaluación de los pacientes al año determinó un predominio de pacientes con recidivas de la enfermedad (53,85 %), lo que implica que a largo plazo la efectividad del tratamiento decae, pero no implica que el paciente no pueda seguir el tratamiento con el medicamento, según su escasa toxicidad.

Por consiguiente, Braghetto I et al. <sup>(7)</sup> en Chile, señalan que el uso de la toxina botulínica decae y solo se mantuvo en un 30 % de los pacientes tratados, lo que requirió nuevas dosis cada seis meses, comparado con un 85 % a los 10 años y un 65 % a los 20 años, con la cirugía. Annese V et al. <sup>(22)</sup> señalan que a los seis meses el 80 % de los casos tratados con toxina se hallaba en remisión, mientras que, al año solo un caso se hallaba en esta condición. Un estudio de caso publicado en España, señala que a los seis meses dos tercios de pacientes mantienen la respuesta al medicamento y a los nueve meses de evolución el paciente solo refiere disfagia ocasional, lo que puntúa uno sobre nueve en el score de disfagia. <sup>(18)</sup>

Más de la mitad de los casos tratados no presentaron reacciones adversas. Esto evidencia la seguridad de esta opción de tratamiento y el importante papel que juega en aquellos pacientes que no tolerarían una perforación esofágica, secundaria a las dilataciones neumáticas o complicaciones de una esofagiotomía quirúrgica. <sup>(1, 3, 23, 24)</sup>

En el mundo se aportan evidencias de la seguridad del uso de esta opción terapéutica en todos los grupos poblacionales, en la acalasia y en otras enfermedades clínicas. <sup>(17, 19, 24,25)</sup> Hani de Ardila AC, <sup>(3)</sup> señala la presencia de dolor torácico transitorio, de menos de una hora de evolución, en el 25 % de los pacientes tratados. Braguetto I et al. <sup>(7)</sup> señalan similares hallazgos y en la misma proporción del estudio anterior y relaciona su aparición con la inyección, más que a la acción del medicamento, este estudio reporta además la presencia de reflujo gastroesofágico, que responde bien a la terapia supresora de ácido, así como inflamación y alteraciones de los planos tisulares, que dificultan una eventual miotomía posterior, pero en una frecuencia muy baja.

En la revisión realizada por Leyden JE et al. <sup>(10)</sup> reconocen la mayor seguridad del uso de la toxina botulínica en comparación con el uso de la dilatación neumática, en estos estudios no se encontraron complicaciones asociadas al uso de la toxina y se produjeron tres perforaciones esofágicas después de la dilatación. Restrepo AJ et al. <sup>(8)</sup> reconocen también el dolor torácico como el evento adverso más frecuente de la toxina y relaciona su aparición con el volumen inyectado, señala un 20 % de casos que presentaron reflujo gastroesofágico y plantea que su uso puede dificultar el procedimiento quirúrgico y alterar el resultado de la cirugía, al provocar una mayor tasa de perforaciones durante el procedimiento (7 % vs. 2 %). Tejedor Cerdeña MA <sup>(26)</sup> manifiesta que su uso puede provocar efectos adversos, pero estos son muy leves; el dolor torácico fue el más frecuente (4 %) y en menos del 1 % de los casos se produjo reflujo gastroesofágico.

## **Conclusiones**

El tratamiento alternativo con toxina botulínica se aplicó ante la negativa de la mayoría de los pacientes para recibir otra opción terapéutica. La evaluación a corto plazo evidenció que la totalidad de los pacientes refirió estar asintomático, pero a largo plazo decayó la efectividad del medicamento y aparecieron recidivas entre los nueve y 12 meses. Predominaron los pacientes que no presentaron efectos adversos.

## **Referencias bibliográficas**

1. Martín de Argila C, Boixeda D. Trastornos motores de esófago. En: Montoro MA, García Pagan JC, editores. Gastroenterología y hepatología clínica. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª ed. Madrid: Jarpyo Editores SA; 2012. p. 243-50.
2. Orgaz Gallego MP. Achalasia: un trastorno de la motilidad esofágica, no tan raro. Rev Clin Med Fam [Internet]. Feb 2009 [citado 31 Jul 2018];2(6): [aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2009000100010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2009000100010&lng=es)
3. Hani de Ardila AC. Acalasia. Rev Gastroenterol. 2014;14(2):1-8.
4. Luzardo Silvera E, Eirin J. Cirugía laparoscópica mediante la técnica de Heller-Dor en pacientes con acalasia. MEDISAN [Internet]. Dic 2012 [citado 31 Jul 2018];16(12):[aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102930192012001200001](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192012001200001)
5. Mearin Manrique F, Elizalde Fernández JI. Acalasia. En: Farreras Valentí P, Rozman C, editores. Medicina Interna. 17ª ed. Madrid: Elsevier; 2012. p.77-89.
6. Nodarse Pérez P, Pérez Menéndez R, González Torres MJ, Rodríguez

Allende MA. Acalasia esofágica: tratamiento endoscópico. Protocolo de Tratamiento del Hospital Docente Universitario Hermanos Ameijeiras [tesis]. Ciudad de La Habana: Hospital Docente Universitario Hermanos Ameijeiras; 2012.

7. Braghetto I, Csendes AJ, Burdiles P, Korn OB, Valera JM. Manejo actual de la acalasia del esófago: revisión crítica y experiencia clínica. Rev Méd Chile [Internet]. Sep 2002 [citado 20 May 2016]; 130: [aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003498872020900015](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872020900015)

8. Restrepo Pardo AJ, Rey Tabares MH, Garzón Oca MA, Farfán Quirol YA, Molano Vázquez JC, Marulanda JC, et al. Acalasia. Controversias del tratamiento. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2007 [citado 31 Jul 2018]; 22(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572007000100012&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572007000100012&lng=es)

9. Fuentes Valdés E, González Fernández R. Acalasia de esófago. En: Pardo Gómez G, García Gutiérrez A, editores. Temas de cirugía. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 1002-6.

10. Leyden JE, Moss AC, Mac Mathuna P. Dilatación neumática endoscópica versus inyección de toxina botulínica en el tratamiento de la acalasia primaria (Revisión Cochrane traducida) [Internet]. Oxford: Update Software Ltd.; 2008 [citado 20 May 2016]. Disponible en: <https://www.cochrane.org/es/CD005046/dilatacion-neumatica-endoscopica-versus-inyeccion-de-toxina-botulinica-en-el-tratamiento-de-la>

11. Peñaloza Ramírez A, Suárez Correa J. Acalasia: en defensa del manejo endoscópico. Rev Col Gastroenterol [Internet]. Abr-Jun 2012 [citado 20 May 2016]; 27(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012099](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012099)

[572012000200007](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572012000200007)

12. Dorado Acuesta EA. Manejo mínimamente invasivo de la acalasia: la cirugía como la opción más efectiva. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. Jun 2012 [citado 20 May 2016];27(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572012000200006&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572012000200006&lng=en)

13. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. *Toxicon*. 2012;67(1):2013.

14. Lozano Lanagrán M, Lavín Castejón I, Alcaín Martínez G. Tratamiento de acalasia con inyección de toxina botulínica guiada por ecoendoscopia en paciente con varices esofágicas. *Rev Esp Enferm* [Internet]. 2011 [citado 20 May 2018];103(12): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=113001082011001200016&script=scarttext&lng>

15. Vivancos Matellano F, Pascual Pascual SI, Nardi Vilardaga J, Miquel Rodríguez F, Miguel León I de, Martínez Garre MC. Grupo Español de Espasticidad. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol*. 2007;45(6):365-75.

16. Sharkey KA, Wallance JL. Tratamiento de los trastornos motores intestinales y del flujo de agua. En: Goodman LS, Gilman A, editores. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 1323-6.

17. Brizuela Quintanilla RA. Acalasia. En: Paniagua Esteves ME, Piñol Jiménez MN, editores. *Gastroenterología y hepatología clínica*. La Habana: ECIMED; 2016. p.670-676.

18. Liu A, Carruthers A, Cohen JL, Coleman WP, Dover JS, Hanke CW, et al. Recommendations and current practices for the reconstitution

and storage of botulinum toxin type A. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):373-8.

19.Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disab Rehab.* 2010;29:1761-8.

20.Campos G, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2009 Jan;249(1):45-57.

21.Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intrasphinteric botulinum toxin for treatment of achalasia. *N Engl J Med.*1995;332:774-8.

22.Annese V, Bussotti G, Coccia G, Dinelli M, D´Onofrio G, Gatto G, et al. A multicentre randomized study of intrasphinteric botulinum toxin in patient with oesophageal achalasia. *Gut.* 2000;46:579-600.

23.Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. Nueva Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Acalasia. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 [citado 31 Jul 2018];108: [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/ajg/journal/v108/n8/full/ajg2013196a.html>

24.Zoons E, Dijkgraaf MG, Dijk JM, van Schaik IN, Tijssen MA. Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: a systematic review of the pharmaco therapeutic and pharmaco-economic value. *J Neurol.* 2012;259(12):2519-26.

25.Benecke R, Moore P, Dressler D, Naumann M. Cervical and axial dystonia. In: Moore P, Naumann M, editors. *Handbook of botulinum toxin treatment.* Oxford UK: Blackwell Publishing Company;2013. p.158-94.

26.Tejedor Cerdeña MA. Estudio clínico y molecular de acalasia esofágica [tesis]. España: Universidad de Salamanca; 2011.



### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.