



**EFFECTIVIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA CON RESPECTO AL
TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN PACIENTES CON TEMBLOR
ESENCIAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**ERIKA M. CRUZ CONDE
JUAN SEBASTIÁN SALAZAR RICAURTE**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

**BOGOTÁ
Junio de 2025**



EFFECTIVIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA CON RESPECTO AL TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN PACIENTES CON TEMBLOR ESENCIAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por

Erika Cruz Conde

erika.cruz@urosario.edu.co

Juan Sebastián Salazar Ricaurte

juanse.salazar@urosario.edu.co

Tutor metodológico

María Cristina Ospina Medina

mospina@ces.edu.co

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ

Junio de 2025

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

TABLA DE CONTENIDO

<u>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</u>	9
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2. JUSTIFICACIÓN	9
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
<u>2. MARCO TEÓRICO</u>	11
2.1. EPIDEMIOLOGÍA	12
2.2. FISIOPATOLOGÍA.....	12
2.3. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO.....	13
2.4. FARMACOTERAPIA.....	15
2.4.1. ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS	16
2.4.2. PRIMIDONA Y OTROS BARBITÚRICOS	17
2.4.3. TOPIRAMATO	17
2.4.4. BENZODIACEPINAS	18
2.4.5. ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO ALFA-2-DELTA	18
2.4.6. MANEJOS INVASIVOS	18
2.4.7. TOXINA BOTULÍNICA	19
<u>3. HIPÓTESIS</u>	21
<u>4. OBJETIVOS</u>	22
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	22
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
<u>4. METODOLOGÍA</u>	23

4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	23
4.2. TIPO DE ESTUDIO	23
4.3. POBLACIÓN	23
4.4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	23
4.4.1. TABLA DE VARIABLES.....	24
4.5. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	25
4.5.1. FUENTES DE INFORMACIÓN	25
4.5.2. PALABRAS CLAVE.....	26
4.5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
3.1. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN	27
3.2. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	28
<u>4. CONSIDERACIONES ÉTICAS</u>	<u>34</u>
<u>5. RESULTADOS</u>	<u>35</u>
<u>6. DISCUSIÓN</u>	<u>40</u>
<u>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>42</u>
<u>ANEXOS</u>	<u>45</u>
ANEXO 1 - ECUACIÓN DE BÚSQUEDA SCOPUS	45
ANEXO 2 - ECUACIÓN DE BÚSQUEDA DIMENSIONS	46
ANEXO 3 - ECUACIÓN DE BÚSQUEDA PUBMED	47
ANEXO 4 - TABLA SUMMARY OF FINDINGS (SoF)	48

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Terapias No-farmacológicas.	20
Ilustración 2. Identificación de estudios vía bases de datos y registros	28
Ilustración 3. Nivel de riesgo por dimensión -Mittal, Jog, Marqués Guglielmino	30
Ilustración 4. Nivel de riesgo por dimensión - Olivia Samotus, Joshep Jankovic, C Estes.....	32

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Pregunta PICO.....	10
Tabla 2. Esquema de la Escala Fahn – Tolosa – Marín (FTM) – Versión Española.....	14
Tabla 3. Esquema de escala de severidad del temblor del NIH Collaborative Generic Criteria (NIH – CGC).....	15
Tabla 4. Variables.....	24
Tabla 5. Riesgos para cada estudio por dominio - Mittal, Jog, Marqués Guglielmino	30
Tabla 6. Riesgos para cada estudio por dominio - Olivia Samotus, Joshep Jankovic, C Estes.....	32

RESUMEN

Introducción: El temblor esencial es una enfermedad neurológica frecuente, caracterizada por movimientos involuntarios, rítmicos y oscilatorios que afectan diversas áreas del cuerpo. Actualmente, la farmacoterapia constituye la primera línea de tratamiento; sin embargo, su eficacia limitada en algunos pacientes y los efectos adversos asociados han motivado la búsqueda de alternativas. Las opciones quirúrgicas, como la estimulación cerebral profunda, presentan buenos resultados pero conllevan riesgos elevados y escasa accesibilidad. En este contexto, la toxina botulínica (BoNT) ha emergido como una estrategia terapéutica menos invasiva, segura y repetible, con el potencial de mejorar la calidad de vida de pacientes con temblor esencial moderado a severo.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura, enfocada en publicaciones que comparan la eficacia de la BoNT con respecto a los tratamientos tradicionales en el control del temblor esencial. Se incluyeron estudios que evaluaran la respuesta clínica mediante escalas validadas (Fahn-Tolosa-Marin [FTM], NIH Collaborative Genetic Criteria [NIH-CGC]) y análisis cinemático (sensores de movimiento, goniómetro, torsiómetro). Asimismo, se recopilaron datos sobre esquemas de administración, seguimiento y eventos adversos.

Resultados: La evidencia revisada demostró que la aplicación de BoNT resulta efectiva para el control de los síntomas del temblor esencial, tanto en evaluaciones cinemáticas como en escalas clínicas estandarizadas. Los estudios destacan que el seguimiento riguroso y la individualización del esquema de administración permiten optimizar la eficacia y reducir la incidencia de debilidad muscular transitoria, principal efecto adverso reportado. Además, se observó que la BoNT puede aplicarse de manera repetida en el tiempo, favoreciendo la continuidad del control sintomático.

Discusión y Conclusiones: Los hallazgos apoyan el uso de la toxina botulínica como una alternativa terapéutica confiable y menos invasiva frente a la farmacoterapia y la cirugía. No obstante, persisten vacíos de conocimiento respecto a la dosificación óptima, la frecuencia de aplicación, la selección de músculos objetivo y el perfil de seguridad a largo plazo. Los autores

coinciden en la necesidad de estudios adicionales que permitan estandarizar protocolos, minimizar los efectos adversos y facilitar su implementación en la práctica clínica.

Palabras claves: Temblor esencial, Toxina botulínica, Tratamiento farmacológico, Terapias no invasivas, Revisión sistemática, Escalas clínicas, Análisis cinemático.

ABSTRACT

Introduction: Essential tremor is a common neurological disorder characterized by involuntary, rhythmic, and oscillatory movements affecting different body regions. Currently, pharmacotherapy represents the first-line treatment; however, its limited efficacy in some patients and the associated adverse effects have prompted the search for alternative therapies. Surgical approaches, such as deep brain stimulation, show favorable outcomes but carry considerable risks and limited accessibility. In this context, botulinum toxin (BoNT) has emerged as a less invasive, safe, and repeatable therapeutic option, with the potential to improve the quality of life of patients with moderate to severe essential tremor.

Methods: A systematic review of the literature was conducted, focusing on publications comparing the efficacy of BoNT with traditional treatments for essential tremor. Studies assessing clinical response using validated scales (Fahn–Tolosa–Marin [FTM], NIH Collaborative Genetic Criteria [NIH-CGC]) and kinematic analysis (motion sensors, goniometer, torsionmeter) were included. Data regarding administration regimens, follow-up strategies, and adverse events were also collected.

Results: The reviewed evidence demonstrated that BoNT is effective for symptom control in essential tremor, as shown both in kinematic evaluations and standardized clinical scales. Studies highlighted that rigorous monitoring and individualized treatment schemes help optimize efficacy and reduce the incidence of transient muscle weakness, the most frequently reported adverse event. In addition, BoNT can be administered repeatedly over time, ensuring sustained symptomatic control.

Discussion and Conclusions: The findings support the use of botulinum toxin as a reliable and less invasive therapeutic alternative compared with pharmacological and surgical treatments. Nevertheless, knowledge gaps remain regarding optimal dosing, administration frequency, muscle selection, and long-term safety. Further research is warranted to standardize protocols, minimize adverse effects, and facilitate its incorporation into routine clinical practice.

Keywords: Essential tremor, Botulinum toxin, Pharmacological treatment, Non-invasive therapies, Systematic review, Clinical scales, Kinematic análisis.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El temblor esencial es uno de los trastornos de movimientos más comunes a nivel mundial se calcula que, en todo el mundo, aproximadamente el 1 % de la población presenta esta condición. Su incidencia aumenta con la edad avanzada (predominantemente en adultos mayores desde la sexta década) y su prevalencia no difiere significativamente entre hombres y mujeres. A pesar de avances en el campo de la neurología su fisiopatología continúa incompleta, desde el punto de vista de su comprensión, es de características heterogéneas, lo que dificulta encontrar blancos terapéuticos óptimos (1). La complejidad del temblor del miembro superior radica en que involucra múltiples articulaciones (muñeca, codo, hombro) y que el temblor presenta variaciones, tanto en la amplitud como en la dirección, dentro de estas articulaciones y de manera simultánea. Como consecuencia, algunos clínicos evitan tratar el temblor del miembro superior por temor a una selección errónea de dosis o de músculos a inyectar con toxina botulínica (2).

1.2.JUSTIFICACIÓN

El temblor esencial es una enfermedad que puede generar discapacidades funcionales importantes como en el desempeño de tareas básicas de la vida diaria, entre ellas, la alimentación, la escritura y otras tareas motoras finas. Existen desafíos terapéuticos considerables en la actualidad para el manejo de esta patología. Esto, debido a que las alternativas farmacológicas disponibles no siempre resultan eficaces (la respuesta individual puede no ser uniforme) con algunos pacientes que no consiguen controlar eficazmente la sintomatología o que desarrollan efectos adversos indeseados (tales como sedación, mareo, debilidad, problemas gastrointestinales), lo que conlleva a disminuir la adherencia al tratamiento o la suspensión por parte del paciente (2).

Existen opciones adicionales, como la estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) sin embargo acarrear las complicaciones inherentes de un procedimiento invasivo, tales como hemorragia, infección y/o daño al parénquima encefálico. Además, requiere de un

seguimiento especializado a largo plazo, ajustes periódicos del estimulador y altos costos; lo que, a su vez, lo hace inaccesible para pacientes de bajos recursos o para aquellos que no estén dispuestos a afrontar lo que la terapéutica implica. La palidotomía o la talamotomía son opciones quirúrgicas que vienen en desuso por implicar riesgo permanente de déficit neurológico (como consecuencia de la lesión cerebral), por la irreversibilidad del procedimiento y por tratarse de procedimientos invasivos expuestos a las complicaciones previamente enunciadas (2).

A partir de lo expuesto previamente, la administración de BoNT se presenta como una alternativa emergente por su carácter no invasivo, focalizado y reversible; sin embargo, la ausencia de un método estandarizado ha dificultado que se instaure en la práctica clínica cotidiana. Vale la pena mencionar que estos pacientes de edad avanzada, es común observar compromiso tanto físico como cognitivo, lo que aumenta la complejidad del manejo y la repercusión en la salud pública mundial. Por lo anterior, consideramos esencial revisar la evidencia científica disponible para definir la eficacia de esta intervención, así como las pautas de un método estandarizado que contribuya a manejar controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida y evitar efectos adversos.(3)

1.3.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad de la toxina botulínica (BoNT) para el tratamiento de pacientes con temblor esencial moderado/severo comparado con las alternativas terapéuticas convencionales?

Tabla 1. Pregunta PICO

P	Pacientes con temblor esencial en estadio moderado a severo
I	Inyecciones de toxina botulínica
C	Tratamiento estándar (medicación oral, electroestimulación, alternativas quirúrgicas)
O	Disminución del temblor con respecto al criterio clínico, la evaluación mediante escalas validadas y/o ayudas técnicas (análisis cinemático)

2. MARCO TEÓRICO

El temblor esencial es uno de los trastornos de movimiento más frecuentes, caracterizado por movimientos rítmicos involuntarios. La International Parkinson and Movement Disorder Society define esta enfermedad como un síndrome de temblor aislado que afecta a **ambos miembros superiores** con una duración de al menos 3 años, y que puede presentarse con o sin temblor en otras localizaciones, como la cabeza, la laringe (temblor de la voz) o las extremidades inferiores. Además, establece que, si existen signos neurológicos adicionales de significado incierto, como alteraciones del equilibrio, posturas distónicas dudosas o déficits cognitivos leves, la clasificación recomendada es "temblor esencial plus" (essential tremor plus). En la actualidad se desconoce el origen exacto de la enfermedad, puesto que existen controversias con respecto a su fisiopatología. Se habla específicamente de alteración a nivel de dos circuitos principales: el circuito cortico–ponto–cerebelo–tálamo–cortical y el triángulo de Guillain–Mollaret (que conecta el núcleo dentado, el núcleo rojo y el núcleo olivar inferior a través del córtex cerebeloso). Así mismo, estudios neuropatológicos muestran alteraciones en las células de Purkinje del cerebelo, con afectación estructural que implica reducción de ramificaciones dendríticas y desaparición de espinas dendríticas. También se evidencian disfunciones GABAérgicas y sobreactividad de las conexiones cerebelosas de los pacientes que padecen esta afección, como lo demuestran estudios con PET y el análisis clínico-cinético. Estas anomalías cerebelosas se correlacionan con síntomas como el temblor de intención y alteraciones en la marcha observadas en etapas avanzadas del trastorno, lo que reafirma la relevancia del cerebelo y explica por qué tradicionalmente se han contemplado los circuitos previamente descritos como dianas terapéuticas para procedimientos como la estimulación quirúrgica (1).

Para su diagnóstico es esencial contar con una historia clínica detallada, que incluya elementos tales como la duración del temblor, la edad de inicio, historial familiar, evolución temporal del cuadro clínico y la exposición a medicamentos tales como el valproato, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés), litio, mercurio, plomo, entre otros. También con un examen neurológico completo para objetivar la distribución del temblor, la condición de activación del temblor (si aparece en reposo, con determinada postura o durante

movimientos dirigidos a un objetivo), la frecuencia del temblor y la ausencia de otras manifestaciones neurológicas (por ejemplo, signos de distonía, ataxia o parkinsonismo) (1).

2.1.EPIDEMIOLOGÍA

El temblor esencial (TE) representa uno de los trastornos neurológicos más frecuentes; no obstante, las estimaciones de su prevalencia han mostrado una gran variabilidad, lo que dificulta establecer cifras precisas. A pesar de ello, se reconoce como el trastorno del movimiento de mayor prevalencia en adultos, con una prevalencia que puede ser hasta 20 veces superior a la de la enfermedad de Parkinson. Las estimaciones crudas de prevalencia del TE varían considerablemente, oscilando entre 0,08 y 220 casos por cada 1000 personas, lo que implica una variabilidad de hasta 2750 veces entre distintos estudios, atribuida a factores metodológicos, poblacionales y diagnósticos (4). Tiene una prevalencia estimada del 4,6 al 21,7 %, especialmente frecuente en individuos de la tercera edad. La manifestación clínica más frecuente corresponde al temblor de acción en las manos, en menor frecuencia también se puede observar temblor en la cabeza, la voz, la cara, región del tronco y los miembros inferiores (5).

2.2.FISIOPATOLOGÍA

Aunque la fisiopatología del temblor esencial (ET) no está completamente definida, se reconoce que múltiples factores —tanto genéticos como adquiridos— intervienen en la alteración de circuitos neuronales que generan actividad oscilatoria anormal. Esto ha llevado a considerar el ET más como un espectro clínico que como una entidad única. El uso de técnicas de neuroimagen ha revelado hallazgos significativos de una posible reducción de volumen en regiones cerebelosas, aunque metaanálisis recientes no han logrado confirmar de forma consistente diferencias morfológicas robustas entre pacientes con ET y controles. Respecto a la integridad estructural de la sustancia blanca, algunos estudios con imágenes por difusión han reportado alteraciones en vías cerebelosas como los pedúnculos y el tracto córtico-pontino, pero estos hallazgos no son universales. Desde una perspectiva funcional, la resonancia magnética funcional (fMRI) ha evidenciado una mayor activación del cerebelo y del núcleo rojo en los pacientes con ET,

especialmente durante episodios de temblor. Además, se han descrito alteraciones en la conectividad funcional de la red cerebelo–tálamo–cortical y una reducción en la conectividad local dentro del cerebelo, lo cual sugiere un compromiso tanto en la actividad como en la coordinación funcional de esta región (6).

Históricamente, el modelo olivar fue propuesto como una explicación central para el ET, atribuyéndole un papel generador al núcleo olivar inferior. Sin embargo, en la literatura actual ha dejado de respaldar esta hipótesis ante la ausencia de evidencia concluyente. En cambio, el foco actual de la investigación se ha desplazado hacia el cerebelo, especialmente por la evidencia neuroimagenología y clínica que indica signos cerebelosos frecuentes en estos pacientes. Los estudios post mortem controlados han evidenciado cambios estructurales específicos en la corteza del cerebelo, con énfasis en las células de Purkinje y su microambiente neuronal. En determinados casos, se ha evidenciado una pérdida significativa de estas células. Adicionalmente, un subgrupo reducido de pacientes con ET muestra cuerpos de Lewy confinados al locus coeruleus. Este hallazgo cobra interés, dado que las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus proyectan hacia el cerebelo y establecen sinapsis con las células de Purkinje, lo que respalda la hipótesis de que el cerebelo —y sus vías de salida— podrían representar un punto final común en la fisiopatología del ET. Como resultado, la visión del ET como una condición de base degenerativa con epicentro cerebeloso ha cobrado cada vez mayor fuerza en años recientes (7).

2.3.EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

En lo concerniente a la evaluación inicial y el monitoreo clínico de los pacientes diagnosticados con esta comorbilidad se emplea el criterio clínico, escalas validadas y algunas ayudas técnicas (análisis cinemático). Específicamente, la escala Fahn–Tolosa–Marín (FTM) es una herramienta clínica ampliamente utilizada para cuantificar la severidad del TE y sus consecuencias funcionales. Está dividida en tres subescalas complementarias que permiten una evaluación integral del trastorno: la Parte A evalúa la localización y severidad del temblor mediante la observación directa en reposo, postura y acción/intención en distintas regiones corporales (extremidades, cabeza, voz, tronco); cada región se califica en una escala de 0 (sin temblor) a 4 (temblor grave, con amplitud

>4 cm), permitiendo una puntuación máxima de 88 puntos. La Parte B valora el desempeño motor en tareas específicas, como la escritura, el dibujo y verter líquidos; cada tarea es puntuada entre 0 (normal) y 4 (incapacidad funcional), con una puntuación total de hasta 36 puntos. Por último, la Parte C se centra en la discapacidad funcional causada por el temblor, valorando funciones básicas de la vida diaria, tales como comer, vestirse, afeitarse, escribir, trabajar y participar en interacciones sociales; cada ítem también se califica de 0 a 4, sumando un máximo de 32 puntos. La puntuación global de la escala es la suma de las tres partes, con un rango total de 0 a 156 puntos, donde los puntajes más altos indican mayor gravedad del temblor y mayor afectación funcional. Esta escala ha sido empleada de manera consistente en estudios clínicos que evalúan intervenciones como la toxina botulínica, permitiendo medir de forma objetiva tanto la respuesta motora como el impacto funcional del tratamiento (8).

Tabla 2. Esquema de la Escala Fahn – Tolosa – Marín (FTM) – Versión Española.

Estructura General

La escala FTM consta de **tres subescalas**, diseñadas para evaluar la severidad del temblor esencial desde distintas dimensiones clínicas y funcionales. Cada ítem se puntúa en una escala de **0 a 4**, donde 0 indica ausencia de temblor y 4, temblor grave.

Subescala	Dominio evaluado	Ejemplos de ítems	Rango de puntuación por ítem
A. Temblor por localización	Amplitud del temblor en distintas regiones anatómicas y posturas	Cara, lengua, voz, cabeza, tronco, miembros superiores e inferiores, temblor ortostático	0–4
B. Tareas específicas	Desempeño motor en tareas que requieren destreza manual	Escritura, espirales, dibujos, verter líquidos	0–4
C. Actividades de la vida diaria	Impacto funcional del temblor en la autonomía cotidiana	Comer, vestirse, higiene personal, uso de utensilios	0–4

Por su parte, la escala de severidad del temblor del NIH Collaborative Genetic Criteria (NIH-CGC) fue introducida en 1996 como parte de un esfuerzo para estandarizar el diagnóstico del temblor esencial (TE) en estudios clínicos y genéticos. Esta escala evalúa la amplitud del temblor en una puntuación de 0 a 4, siendo 0 la ausencia de temblor y 4 el temblor más severo, permitiendo distinguir de manera más precisa entre el temblor esencial y otras formas de temblor, como el

temblor fisiológico exagerado. A diferencia de otros criterios diagnósticos más restrictivos como los TRIG, los NIH-CGC permiten la inclusión de pacientes con distonía coexistente (para casos de temblor esencial "definido" o "probable") e incluso aquellos con enfermedad de Parkinson si existe una historia confirmada de TE preexistente. Esta escala no solo sirve como instrumento diagnóstico, sino que también ha sido empleada como herramienta de evaluación de desenlaces clínicos en estudios terapéuticos, dada su sensibilidad para cuantificar cambios en la severidad del temblor. Aunque no se detalla una subclasificación formal dentro de cada puntuación, su aplicación ha sido fundamental para establecer criterios de inclusión estandarizados en investigaciones clínicas y para estimar de manera aproximada la magnitud de cambio clínicamente relevante en la progresión o tratamiento del temblor esencial (9).

Tabla 3. Esquema de escala de severidad del temblor del NIH Collaborative Generic Criteria (NIH – CGC).

Puntuación	Descripción de la amplitud del temblor	Características clínicas observables
0	Sin temblor	No se detecta temblor visible ni palpable.
1	Temblor mínimo o apenas perceptible	Solo visible con atención enfocada o en ciertas posturas propl
2	Temblor de baja amplitud moderadamente evidente	Evidente durante la acción o mantenimiento postural. No inte
3	Temblor de moderada a alta amplitud	Interfiere con actividades motoras finas (escritura, manejo de
4	Temblor severo, de alta amplitud	Incapacitante. Dificulta significativamente o impide las activi

2.4.FARMACOTERAPIA

El abordaje terapéutico para el temblor esencial ha permanecido relativamente constante a lo largo de las últimas tres décadas e incluye dos categorías, principalmente, de fármacos a emplear: betabloqueadores y antiepilépticos. Se considera que, en relación con la primera categoría enunciada pueden reducir el temblor esencial gracias a sus efectos periféricos sobre las fibras nerviosas y unidades motoras, disminuyendo la amplitud de la actividad muscular y posiblemente también afectando la actividad central del sistema nervioso. El propranolol es el betabloqueador con mayor frecuencia empleado en el manejo terapéutico para el temblor esencial. Posee una eficacia de entre el 50–60 %, entendida como el porcentaje de pacientes que logran una mejoría

sostenida de su sintomatología de base; sin embargo, pueden generar efectos adversos importantes, los cuales podrían resultar graves y/o afectar la tolerancia al tratamiento. Entre estos efectos adversos se destaca la fatiga, sensación de debilidad generalizada, bradicardia, hipotensión, problemas respiratorios (como broncoespasmo), alteraciones en el patrón de sueño/vigilia y problemas gastrointestinales. Asimismo, se ha utilizado la primidona y el topiramato son los anticonvulsivos más frecuentemente usados para tratar el temblor esencial. Se postulan para tener efecto en el temblor esencial debido a su capacidad para estabilizar la actividad neuronal y reducir la excitabilidad de las neuronas en circuitos relacionados con el temblor (por ejemplo, modulando canales iónicos y/o neurotransmisores). Poseen una eficacia similar a la de los betabloqueadores (oscilando entre la mitad y una proporción moderadamente superior de los pacientes obtienen beneficio clínico). Sus efectos adversos son similares a los generados por el propranolol, aunque entre ellos también destacan las alteraciones visuales, enlentecimiento de las respuestas frente a situaciones externas, nistagmo y ataxia (10)

2.4.1. Antagonistas beta-adrenérgicos

La evidencia sugiere que los betabloqueadores atenúan el temblor principalmente mediante una vía periférica; sin embargo, aquellos con buena penetración en el sistema nervioso central (SNC) podrían ser ligeramente más eficaces. Con el fin de lograr el mayor efecto terapéutico posible, es necesario afinidad por receptores beta no selectivos con acción central. En contraste, los fármacos con actividad simpaticomimética parcial, como el pindolol y el practolol, no han demostrado eficacia en la mejoría del temblor. Diversos ensayos y consensos clínicos sugieren que entre el 50 % y el 70 % de los pacientes con TE se benefician del propranolol. No existen factores clínicos o fisiológicos claros que predigan de forma consistente esta respuesta. En general, el propranolol disminuye la amplitud del temblor en las manos en aproximadamente un 50 % y también puede mejorar el temblor de la cabeza y la voz. La reducción del temblor se produce entre 1 y 2 horas posterior a la administración oral, lo que hace viable la dosificación. La eficacia parece depender de la dosis. Los pacientes pueden preferir una formulación de propranolol de liberación prolongada al propranolol estándar debido a la comodidad de la dosificación y a una eficacia subjetiva

ligeramente superior. El propranolol generalmente se tolera bien, aunque los efectos adversos pueden continuar acumulándose con el tiempo (11).

2.4.2. Primidona y otros barbitúricos

Numerosos ensayos clínicos abiertos y controlados han demostrado consistentemente que la primidona mejora las evaluaciones subjetivas, clínicas y electrofisiológicas del temblor (12). El mecanismo exacto de acción de la primidona aún no se comprende completamente y es objeto de debate; la mayoría asume un efecto sobre el SNC, aunque hay poca evidencia que respalde incluso esta proposición. Recientes hipótesis plantean que existe una disrupción en la dinámica de transporte transmembrana de iones de calcio y sodio, similar a su mecanismo de acción propuesto en la epilepsia. La primidona, clasificada como barbitúrica, tiene un efecto relativamente pequeño sobre los receptores GABA o glutamato, aunque el fenobarbital, un metabolito principal de la primidona, aumenta la duración de la apertura del receptor GABA, en lugar de aumentar la frecuencia de aperturas, en un punto específico del receptor GABA-A. El fenobarbital por sí mismo tiene propiedades tembloríticas moderadas, pero menores que la primidona (13).

2.4.3. Topiramato

El topiramato es un compuesto derivado de un azúcar modificado con un grupo sulfamato, que actúa mediante varios mecanismos. Ayuda a bloquear los canales de sodio que se activan por señales eléctricas, lo que reduce la actividad repetitiva de las células nerviosas. Además, potencia los efectos del GABA (un neurotransmisor inhibitor), al facilitar la entrada de iones cloruro y aumentar su producción natural en el cerebro. También inhibe en parte una enzima llamada anhidrasa carbónica y bloquea ciertos receptores del glutamato (AMPA/kainato), lo que contribuye a disminuir la excitación neuronal. Aunque no se dispone de datos comparativos directos, la eficacia del topiramato parece ser comparable a la de la primidona y los betabloqueadores (11).

2.4.4. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas, en especial el clonazepam, se aplican con regularidad como parte del tratamiento del temblor esencial (TE). Estos fármacos actúan potenciando los receptores GABA-A, lo que incrementa los efectos inhibidores del sistema GABAérgico (gracias al tránsito de iones Cloro) y da lugar a sedación, efectos ansiolíticos y relajación muscular.

2.4.5. Antagonistas de los canales de calcio alfa-2-delta

La gabapentina comparte similitud estructural del ácido gamma-aminobutírico (GABA) que actúa sobre la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje. Su unión a esta subunidad reduce la liberación presináptica de glutamato y otros neurotransmisores excitatorios. La subunidad alfa-2-delta se expresa en altas concentraciones en regiones como la médula espinal y el tálamo, estructuras implicadas en la modulación del dolor y el control motor. Aunque la gabapentina ha sido evaluada como una opción farmacológica en el tratamiento del temblor esencial (TE), los resultados clínicos han sido mixtos y su efectividad es generalmente inferior a la observada con betabloqueadores o primidona. Sin embargo, su perfil de tolerabilidad puede hacerla útil en pacientes que no responden o presentan efectos adversos con otras alternativas (14).

2.4.6. Manejos invasivos

La estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) es una opción terapéutica invasiva utilizada en el tratamiento del temblor esencial. Consiste en un procedimiento quirúrgico mediante el cual se implantan electrodos en áreas específicas del cerebro, con el objetivo de modular la actividad neuronal anormal. El objetivo principal de esto es estimular el núcleo ventral intermedio (VIM) del tálamo, la cual es una región cerebral implicada en la generación y propagación del temblor. De esta forma, la estimulación eléctrica continua a nivel del VIM interfiere con las señales patológicas que generan el temblor, lo que reduce la amplitud y frecuencia del mismo. Se ha evidenciado que esta técnica es útil en el manejo de temblores que no responden a terapias farmacológicas convencionales. A pesar de su eficacia, esta técnica conlleva un riesgo de complicaciones en aproximadamente el 3 % al 4 % de los casos, destacándose la hemorragia

intracerebral, infecciones periféricas o intracerebrales, así como problemas técnicos como la disfunción del electrodo, desplazamiento y fractura de cables conectores (10).

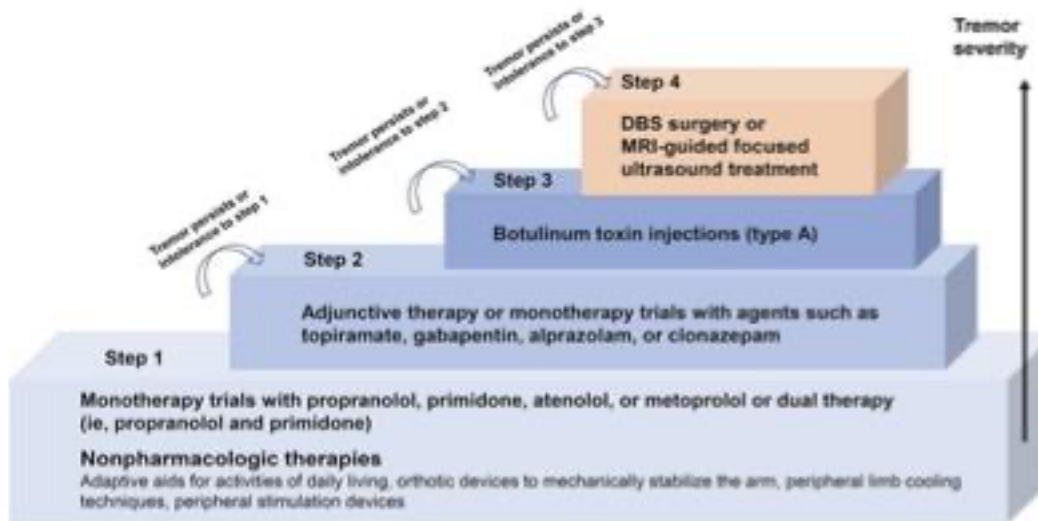
Entre las denominadas “terapias quirúrgicas ablativas” se destacan principalmente la talamotomía y la palidotomía. La primera consiste en una lesión creada en el lugar que pretendía estimular la DBS, el núcleo ventral intermedio (VIM). La palidotomía, por su parte, implica la creación de una lesión controlada en el globo pálido interno (GPi) y se utiliza preferentemente en casos de temblor con componente distónico (5). Se realizan mediante radiofrecuencia, técnica en la que se emplea aplicación controlada de calor a través de un electrodo estereotáctico para crear un lesión relativamente pequeña y precisa, asimismo, mediante ultrasonido focalizado guiado por resonancia magnética (MRgFUS) en la cual haces de ultrasonido convergentes generan una lesión térmica sin necesidad de abrir el cráneo o por crió lesión que, si bien se trata de la técnica menos utilizada, consiste en congelar tejido nervioso por la aplicación de frío. Las técnicas ablativas comparten la desventaja de posibles complicaciones neurológicas derivadas del procedimiento como déficits sensoriales, parestesias, disartria, debilidad y/o ataxia, además de que representan alternativas completamente irreversibles (15).

2.4.7. Toxina Botulínica

Corresponde a una exotoxina biológica potente producida por la bacteria *Clostridium botulinum*, bacilo anaerobio grampositivo, espore-formador (que desarrolla formas resistentes, las denominadas esporas, para sobrevivir en condiciones como falta de nutrientes, calor extremo, por ejemplo) y en forma de barra. Aunque existen siete serotipos principales (BoNT/A-G), solo se emplean los tipos A y B en la práctica clínica. Actúa principalmente inhibiendo la liberación de acetilcolina en las uniones colinérgicas al unirse, de manera selectiva y reversible, en la terminal presináptica de la unión neuromuscular a los complejos proteicos de membrana denominados SNARE, lo que impide la liberación del transmisor en cuestión. Debido a esto ha sido considerada para tratar condiciones que generan hiperactividad muscular y/o glandular. En un comienzo, fue autorizada para su aplicación clínica en el tratamiento como el estrabismo en 1989 y desde entonces su uso se ha ampliado a múltiples especialidades y trastornos musculares, lo que incluye trastornos

del movimiento como la distonía cervical y puede extrapolarse a condiciones similares como el temblor esencial (16). Su uso para el tratamiento del temblor esencial ha sido explorado por, al menos, 25 años iniciando en la década de 1990; no obstante, autores como Samotus et al. señalan que su uso no se ha popularizado ampliamente (2).

Ilustración 1. Terapias No-farmacológicas.



Tomada de: Wagle Shukla A. Diagnosis and Treatment of Essential Tremor. Continuum. octubre de 2022;28(5):1333-49.

3. HIPÓTESIS

H₀: No hay diferencias entre las alternativas terapéuticas tradicionales y la administración de toxina botulínica (BoNT) para el tratamiento de pacientes con temblor esencial moderado/severo

H_a: Existen diferencias entre las alternativas terapéuticas tradicionales y la administración de toxina botulínica (BoNT) para el tratamiento de pacientes con temblor esencial moderado/severo

4. OBJETIVOS

4.1.OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad de las terapias inyectables con toxina botulínica en pacientes con temblor esencial (moderado o severo) comparado con las terapias convencionales (orales, quirúrgicas o intervenciones) a través de una revisión sistemática de la literatura científica disponible.

4.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la efectividad de las terapias inyectables en pacientes con temblor esencial (moderado o severo) en estudios observacionales mediante una revisión sistemática de la literatura disponible
2. Determinar la efectividad de las terapias inyectables en pacientes con temblor esencial (moderado o severo) en estudios de intervención mediante una revisión sistemática de la literatura disponible
3. Generar recomendaciones, con base a la información obtenida, para futuros estudios de intervención

4. METODOLOGÍA

4.1.ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Para dar respuesta a la pregunta de investigación se contempló realizar una revisión sistemática de la literatura disponible sobre la temática de nuestro interés. Teniendo en cuenta que los estudios recopilados no cuentan con una misma variable objetivo o desenlace no se consideró factible realizar un metaanálisis (algunos reportan mejoría clínica a través de análisis cinemático, otros con respecto a los puntajes de escalas de uso clínico, otros de calidad de vida, por ejemplo). Esta revisión sistemática de la literatura se registró en la plataforma prospero (ID: 1070818)

4.2.TIPO DE ESTUDIO

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia científica publicada entre 2018 y 2024, en las bases de datos de PUBMED, SCOPUS y Dimensions, siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA de Cochrane.

4.3.POBLACIÓN

Debido al tipo de estudio no se incluye una población original propia; está basado en estudios y datos de múltiples poblaciones humanas reportadas en la literatura científica que evaluaba la eficacia de la administración de toxina botulínica (BoNT) para el manejo del temblor esencial con una temporalidad retrospectiva.

4.4.DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Se usaron las siguientes variables para responder a nuestra pregunta de investigación y alcanzar los objetivos planteados en esta revisión:

- Edad: Edad en años correspondiente al momento de inclusión en el estudio base.
- Sexo: Sexo de los participantes en los artículos incluidos en la revisión.
- Medicamentos empleados como farmacoterapia: cuáles medicamentos o combinación de medicamentos se usaron como tratamiento para el temblor esencial
- Análisis cinemático: Método objetivo para medir las características del temblor del miembro superior; incluye la amplitud del movimiento y la dirección del temblor en distintos planos y articulaciones del miembro superior (muñeco, codo y hombro)
- Escala Fahn-Tolosa-Marín (FTM): Es una escala que evalúa la severidad del temblor
- Clasificación de severidad del temblor del National Institutes of Health Collaborative Genetic Criteria (NIH CGC): Es una escala que evalúa la severidad del temblor
- Efectos adversos al tratamiento: Cuáles efectos adversos se presentaron tras emplear alguna alternativa terapéutica.

4.4.1. Tabla de variables

Tabla 4. Variables

Variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades/Categorías
Edad	Número en años	Cuantitativa continua	Razón	Años
Sexo	Sexo de los pacientes	Cualitativa dicotómica	Nominal	Hombre/Mujer
Farmacoterapia	Nombre del medicamento	Cualitativa	Nominal	Betabloqueadores/Antiepilépticos
Análisis Cinemático	Amplitud y dirección del temblor	Cuantitativa continua	Razón	Unidades o grados angulares expresados como valores de raíz cuadrática métrica que cuantifican la magnitud promedio del movimiento oscilatorio en cada articulación
Escala Fahn-Tolosa-Marín (FTM):	Categoría de la severidad del temblor	Cualitativa ordinal	Razón	5 categorías de acuerdo con la severidad del temblor
Clasificación de severidad del temblor del National Institutes of Health	Categoría de la severidad del temblor	Cualitativa ordinal	Razón	5 categorías de acuerdo con la severidad del temblor

Variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades/Categorías
Collaborative Genetic Criteria (NIH CGC)				
Efectos adversos al tratamiento	Cuáles efectos adversos se presentaron tras emplear alguna alternativa terapéutica	Cualitativa ordinal	Razón	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sedación 2. Mareo 3. Fatiga o debilidad 4. Nausea/Vómito

4.5. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

4.5.1. Fuentes de información

La información fue recopilada directamente de fuentes primarias. Se utilizaron artículos de investigación que incluyeron: ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y revisiones sistemáticas de la literatura. Asimismo literatura gris que corresponde, puntualmente, a referencias de los artículos incluidos; todos estos documentos científicos se obtuvieron con base en fuentes de información científica tales como PubMed, Dimensions y SCOPUS tras aplicar la búsqueda en todos los campos.

Para la búsqueda se emplearon términos MeSH (Medical Subject Heading), términos DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud) y términos en lenguaje natural. Así mismo, se emplearon conectores booleanos tales como “AND” y “OR” para enlazar los términos de interés en los respectivos buscadores de las bases de datos previamente enunciadas. En los Anexos A, B, C y D se especifican los algoritmos de búsqueda utilizados en las plataformas de búsqueda científica.

- Términos MeSH: Toxins, Botulinum, Botulinum Neurotoxin, Neurotoxin, Botulinum, Botulin, Botulinum Toxin, Toxin, Botulinum, Clostridium botulinum Toxins, Toxins, Clostridium botulinum, Botulinum Neurotoxins, Neurotoxins, Botulinum, Hereditary Essential Tremor

- Términos DeCS: Botulin, Botulinum Toxin, Clostridium botulinum Toxins Toxin, Botulinum, Toxins, Botulinum
- Términos en lenguaje natural: Treatment
- Operadores Boleanos: “AND”, “OR”

Bases de datos:

- Medline/Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Dimensions: <https://www.dimensions.ai/>
- SCOPUS: https://www-scopus-com.ez.urosario.edu.co/search/form.uri?display=basic&utm_source=DRE#basic

4.5.2. Palabras clave

Botulinum toxin, Essential limb tremor, Head Tremor, Voice Tremor

4.5.3. Criterios de Selección

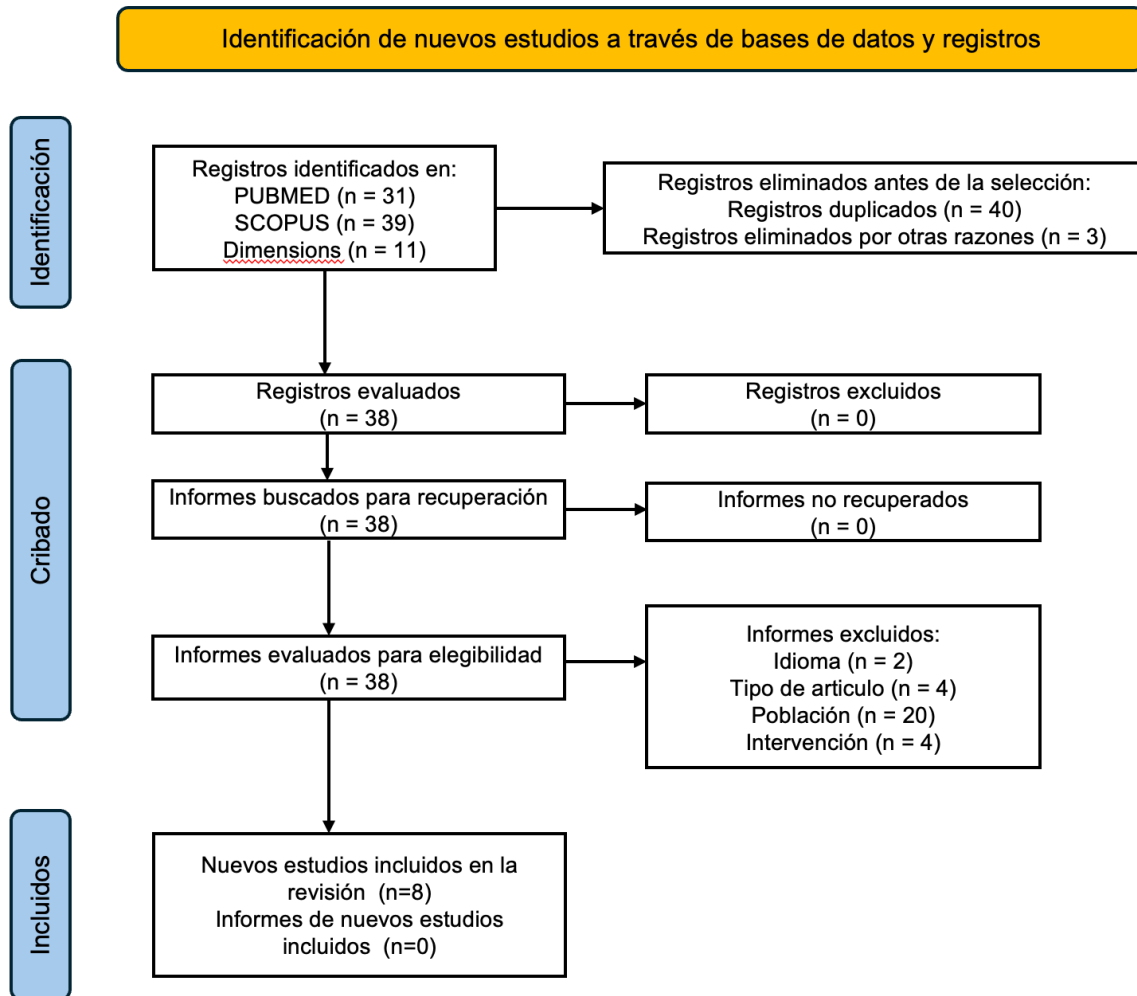
- **Criterios de inclusión:**
 1. Tipo de artículo: estudios de intervención (pseudo y ensayos clínicos), estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis
 2. Año de publicación: Desde el 2018 al 2024
 3. Idioma: Inglés y español
 4. Terminología: Presencia de los términos MeSH y/o DeCS de la intervención de interés en el título y/o abstract
 5. Temática: Evaluación de la efectividad del tratamiento con toxina botulínica, Comparación entre la BoNT con los tratamientos estándar, evaluación de los posibles efectos adversos de la administración de BoNT.

- **Criterios de exclusión:**

1. Tipo de artículo: estudios in vitro o experimentales con animales, reportes de caso, estudios de prevalencia, estudios con metodología cualitativa, comentarios editoriales, cartas al editor, estudios de opinión, métodos Delphi y análisis de costo/efectividad
2. Población: Estudios en población pediátrica y/o en mujeres gestantes.
3. Idioma: estudios no publicados en inglés/español

3.1.Búsqueda y selección

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica preliminar basada en la consulta de la terminología previamente enunciada y mediante las bases de datos anteriormente descritas en el apartado de fuentes de información. Además, se emplearon algunas de las referencias que se consideraron relevantes dentro de los artículos seleccionados; estas referencias también fueron buscadas a través de plataformas de búsqueda académicos / científicos. Posteriormente, se descartaron los estudios que no contaban con su versión completa accesible. Se empleó la herramienta Rayyan para eliminar los estudios duplicados y posteriormente se cegaron los autores para proceder con la selección de los artículos con base a si se identificaba un término MeSH/DeCS en el título y/o abstract; tras esto, se revisó si los artículos evaluados cumplían o no los criterios de inclusión/exclusión. Ante discrepancias entre los evaluadores se determinó la elegibilidad con base a la posibilidad de responder la pregunta PICO con la información aportada por el artículo y/o si se abordaba algún asunto de interés para lograr el objetivo general y los objetivos específicos. A través del diagrama PRISMA se representa de manera estructurada el desarrollo de cada fase del proceso de identificación, selección, inclusión y exclusión de estudios.

Ilustración 2. Identificación de estudios vía bases de datos y registros

3.2.CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Se aplicaron distintas herramientas metodológicas para identificar posibles sesgos de error y/o errores sistemáticos (también conocido como sesgos). Para ese propósito se emplearon tanto la herramienta RoB-2 (para ensayos clínicos aleatorizados) y la herramienta ROBINS-I (para estudios observacionales y/o pseudoensayos clínicos) dado que se trata de las herramientas con las que estaban familiarizados los investigadores de la presente revisión.

RoB-2 es una herramienta desarrollada por Cochrane con el objetivo de realizar una evaluación sistemática del riesgo de sesgo en los resultados derivados de ensayos clínicos aleatorizados. Tiene por objetivo ayudar a los investigadores, revisores sistemáticos y tomadores de decisiones en salud a juzgar cuán confiables son los resultados que reporta un ensayo. Además, contribuyen a evaluar la validez interna, guían la inclusión o exclusión de estudios en revisiones sistemáticas, fundamentan decisiones en evaluaciones de tecnologías en salud (ETS) y guías de práctica clínica y aumentan la transparencia y reproducibilidad del juicio crítico. Se evaluaron cinco dominios de sesgo: sesgo en el proceso de aleatorización; sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas; sesgo derivado de datos faltantes sobre el desenlace; sesgo en la medición del desenlace, y sesgo en la selección del resultado reportado.. Tras evaluar los dominios previamente estipulados se asigna una clasificación global del riesgo de sesgo según 3 categorías: bajo riesgo (el estudio es sólido y los cinco dominios están adecuadamente controlados), algunas preocupaciones (uno o más dominios presentan dudas, pero sin indicios claros de sesgo significativo) y alto riesgo de sesgo (uno o más dominios tienen deficiencias graves que comprometen la validez de los resultados) (17).

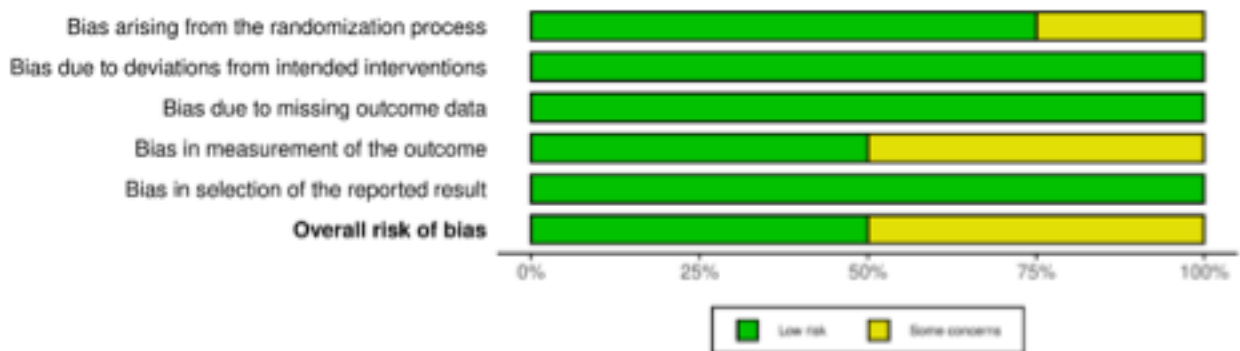
Para el caso puntual de nuestro estudio, se evaluaron 4 ensayos clínicos aleatorizado los cuales están esquematizados en las siguientes imágenes:

Tabla 5. Riesgos para cada estudio por dominio - Mittal, Jog, Marqués Guglielmino

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Mittal et al (2018)	+	+	+	+	+	+
Jog et al (2020)	+	+	+	-	+	-
Marqués el at (2023)	+	+	+	+	+	+
Guglielmino et al (2018)	-	+	+	-	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Ilustración 3. Nivel de riesgo por dimensión -Mittal, Jog, Marqués Guglielmino

Tras el análisis se identificó que el estudio de Jog et al presentaba riesgo de sesgo en el dominio correspondiente a la medición del resultado. Esto, debido a que a pesar de que el estudio tiene un diseño de “doble ciego” los desenlaces primarios fueron evaluados, en parte, por la observación clínica directa. De esta forma, la ausencia de información explícita sobre el cegamiento del evaluador de las escalas validadas (FTM y GICS) y el carácter subjetivo de la observación clínica directa generan incertidumbre sobre la validez de dicha investigación (18). Por su parte, el estudio de Guglielmino et al genera cuestionamientos en dos dominios: procedimiento de aleatorización y la forma en que se midió el resultado. Lo anterior, debido a que no se describe el proceso de

aleatorización ni si se implementó ocultamiento de la asignación. Del mismo modo, en relación con el dominio correspondiente a la medición de los desenlaces, el documento no presenta información explícita sobre si los evaluadores estaban cegados al grupo de asignación y porque el análisis de la variable desenlace se hizo exclusivamente a través del criterio clínico, el cual, como ya se ha mencionado anteriormente, evidencia el carácter subjetivo de la evaluación (19).

La herramienta ROBINS-I permite evaluar la confiabilidad de los efectos estimados de determinada intervención cuando no ha sido asignada al azar. Tiene por objetivo establecer si el estudio a evaluar proporciona evidencia válida sobre la efectividad o seguridad de una intervención al comparar su validez con la de un ensayo clínico aleatorizado bien conducido (el cual se considera el estándar más alto). Posee 7 dominios: sesgo debido a confusión, sesgo en la selección de los participantes, sesgo en la clasificación de las intervenciones, sesgos debido a desviaciones de la intervención prevista, sesgo debido a datos faltantes, sesgo en la medición del desenlace y sesgo en la selección del reporte de resultados. Cada dominio se clasifica en 5 categorías y, finalmente, se determina un riesgo de sesgo global; el cual resulta el más alto entre los dominios evaluados (es decir, usa un enfoque conservador) (20).

En el marco de esta revisión se seleccionaron cuatro artículos, sintetizados a continuación:

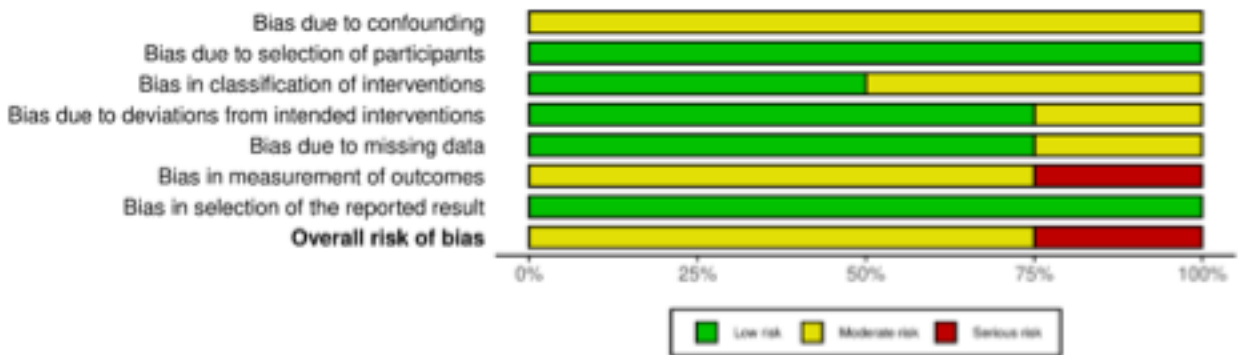
Tabla 6. Riesgos para cada estudio por dominio - Olivia Samotus, Joshep Jankovic, C Estes

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Olivia Samotus (2022)	-	+	+	+	+	-	+	-
Olivia Samotus (2021)	-	+	+	+	+	-	+	-
Joseph Jankovic (2018)	-	+	-	-	-	X	+	X
C. Estes (2018)	-	+	-	+	+	-	+	-

Domains:
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurement of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 X Serious
 - Moderate
 + Low

Ilustración 4. Nivel de riesgo por dimensión - Olivia Samotus, Joshep Jankovic, C Estes



En este contexto, los estudios realizados por Samotus et al fueron calificados como riesgo moderado en el dominio de confusión debido a en los documentos no se estipula explícitamente si se realizó o no un ajuste con respecto a variables (severidad basal del temblor, presencia de otras comorbilidades neurológicas, por ejemplo) que podrían intervenir entre la relación de causalidad a

evaluar (uso de la toxina y mejoría del cuadro clínico del temblor esencial) (2,21). El estudio de Jankovic et al fue el que presentó más dificultad en el dominio de medición de desenlace ya que se basó en el reporte subjetivo de la mejoría (sin evidenciar puntajes de escalas validadas ni cegamiento aparente del evaluador); además, se calificó como riesgo moderado en los dominios de clasificación de intervenciones y datos faltantes puesto que se omitió detalles sobre los pacientes excluidos (6). Finalmente, para la investigación de Estes et al, se clasificó como riesgo moderado dado que comparó dos técnicas de aplicación de BoNT sin control por factores de confusión ni aplicación estandarizada de escalas clínicas validadas (22).

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación desarrollada forma parte de una revisión sistemática de la literatura científica que no involucró la recopilación directa de datos de seres humanos ni intervenciones sobre pacientes, por lo cual no se requirió de la aprobación de un comité de ética en investigación con seres humanos. No obstante, procuró mantener los principios éticos de rigor, transparencia y responsabilidad científica estipulados en la declaración de Helsinki y las directrices de buenas prácticas para la realización de revisiones sistemáticas del PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (23,24).

La totalidad de los estudios seleccionados se obtuvo mediante búsquedas en bases de datos científicas de alto reconocimiento (Pubmed, SCOPUS y Dimensions) a las que se accedió debido a su carácter abierto o a través de los recursos institucionales. Se verificó que los estudios contaran con la correspondiente aprobación ética en sus países de origen cuando se trató de investigaciones primarias en seres humanos. Se procuró garantizar la integridad y trazabilidad del proceso de selección y extracción de datos, documentando cada etapa conforme al diagrama PRISMA. También se emplearon herramientas validadas para la evaluación del riesgo de sesgo (RoB-2 y ROBINS-I), conforme a los estándares de calidad metodológica establecidos por la colaboración Cochrane. Para mejorar la coherencia estilística del manuscrito, se utilizó ChatGPT (OpenAI, versión GPT-4) para revisar redacción y proponer mejoras de estilo. Todas las sugerencias fueron evaluadas y aprobadas manualmente por los autores antes de la versión final (25).

Los resultados acá presentados serán divulgados con fines exclusivamente académicos y científicos, conforme a la normativa sobre derechos de autor y citando adecuadamente (en formato Vancouver) las fuentes utilizadas, en cumplimiento con la normativa institucional de la Universidad del Rosario y la Universidad CES. No se llevó a cabo ninguna manipulación de datos, omisión o alteración de la información recopilada. Por tanto, consideramos que el presente estudio cumple con los estándares éticos establecidos para la investigación científica, en términos de rigor, veracidad y conducta responsable.

5. RESULTADOS

Consecuentemente con el protocolo de esta revisión sistemática se seleccionaron un total de doce estudios (12) que cumplieran con los criterios de elegibilidad. Dichos estudios fueron publicados entre los años 2018 y 2024 y comprenden diseños tanto experimentales (ensayos clínicos aleatorizados y pseudo ensayos clínicos), estudios observacionales de temporalidad retrospectiva y revisiones tanto narrativas como sistemáticas de la literatura. Todos estos documentos se usaron con el propósito de evaluar la eficacia de la administración de toxina botulínica (BoNT) en comparación con terapias convencionales como la farmacoterapia (betabloqueadores, anticonvulsivantes) e intervenciones de carácter invasivo.

El estudio de Mittal et al (Ensayo clínico controlado aleatorizado con diseño doble ciego y grupo placebo) evaluó la eficacia de BoNT en 30 pacientes con temblor esencial. La intervención consistió en la administración única de BoNT guiada por anatomía clínica y contempló un seguimiento por 12 semanas. En este estudio el desenlace primario a evaluar fue el cambio en la puntuación de los pacientes en la escala de Fahn-Tolosa-Marin (FTM) y en la Global Impression of Change Scale (GICS) tras la intervención. En él se evidenciaron mejoras estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en los puntajes FTM en el grupo de intervención frente al grupo que recibió el placebo, especialmente en las subescalas A (temblor en reposo y acción) y B (habilidad funcional). Además, la GICS mostró que más del 70% de los participantes reportaron una mejoría percibida. Se empleó el análisis de varianza (ANOVA) para analizar los datos de manera longitudinal en los distintos puntos de seguimiento (basal, semana 4, semana 8 y semana 12) (10).

Samotus et al., por su parte, subrayan la relevancia de la intervención con toxina botulínica para el tratamiento de este grupo poblacional. Dicha autora empleó un diseño de tipo observacional retrospectivo en dos de los artículos que se decidieron incluir en la presente revisión sistemática. En 2021 la autora analizó la respuesta al tratamiento con BoNT-A en 122 pacientes diagnosticados con temblor esencial. La intervención fue evaluada a través del análisis cinemático tridimensional personalizado, lo que permitió mapear el movimiento en las articulaciones principalmente

afectadas (muñeca, codo y hombro). El seguimiento en este caso fue longitudinal y multiciclo, con evaluaciones sucesivas tras cada sesión de inyección, lo que permitió observar la evolución de la respuesta terapéutica en el tiempo. Para el análisis la autora empleó pruebas t de Student de muestras relacionadas, con el fin de comparar los niveles de temblor antes y después del tratamiento, así como correlaciones de Spearman para evaluar la relación entre las dosis administradas y la magnitud de mejoría en las variables cinemáticas. Esta metodología le permitió demostrar una reducción estadísticamente significativa del temblor en las tres articulaciones evaluadas ($p < 0.001$) y una disminución promedio en la amplitud angular del movimiento oscilatorio superior al 60%. Los cuestionarios de percepción subjetiva, por su parte, reflejaron mejoras significativas en la habilidad para escribir, alimentarse y realizar otras actividades de la vida diaria. Estos hallazgos, por tanto, destacan la eficacia biomecánica del abordaje con toxina botulínica y el impacto de esta intervención en la autonomía del paciente. Por otra parte, permiten establecer la validez y consistencia del enfoque de análisis cinemático personalizado con tecnología de sensores de movimiento (goniómetros y torsiómetro) para el seguimiento de pacientes que serán sometidos a esta intervención, especialmente cuando la administración de BoNT-A es llevada a cabo por un clínico con menor experticia en el campo de la neurología (2).

En el 2022 Samottus et al repitió la metodología observacional retrospectiva para evaluar la eficacia clínica longitudinal del uso de BoNT-A en un grupo de 113 pacientes. En este estudio la autora se apoyó del análisis cinemático nuevamente para mapear el movimiento en las articulaciones de interés. Se realizó seguimiento clínico por 96 semanas durante las cuales se aplicaron múltiples ciclos de tratamiento (cada 12 a 16 semanas), con ajustes de dosis y músculos objetivos según la respuesta de cada paciente. Para el análisis estadístico se aplicaron comparaciones interindividuales por medidas repetidas, evaluando cambios en la velocidad angular del temblor (grados por segundo) en cada articulación, antes y después de cada ciclo de tratamiento. Los resultados evidenciaron una reducción estadísticamente significativa de entre el 60% y 80% en la amplitud del temblor ($p < 0.001$), observada de forma sostenida a lo largo del tiempo. Adicionalmente, la GICS reportó una mejora notable en la funcionalidad diaria (escritura, alimentación, tareas manuales fijas) y una mejor percepción general de su calidad de vida. La autora resaltada, por tanto la efectividad del tratamiento así como el uso del método de análisis cinemático puesto que

minimizó a incidencia de efectos adversos como la debilidad muscular, al permitir una dosificación precisa y dirigida, lo cual posiciona esta metodología de seguimiento como el modelo ideal para el tratamiento personalizado (21).

Niemann y Jakovic et al también emplearon una metodología retrospectiva para la evaluación de la efectividad de la intervención con toxina botulínica. Para ello, se dispusieron de dos escalas ordinales: peak effect rating (0-4; donde 4 indica mejoría marcada en severidad y función) y global effect rating, la cual ajusta el punto del efecto máximo por presencia de efectos adversos. Los resultados mostraron que, entre el primer y último ciclo de tratamiento, el 80.2% y 85.7% de los pacientes, respectivamente, reportaron mejoría moderada o marcada (puntaje mayor o igual de 3) en el peak effect rating, mientras que 74.7% y 80.2%, respectivamente, lo hicieron en el global rating. Sin embargo, es importante comentar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad clínica entre el primer y último tratamiento ($p > 0.05$) para todas las variables de desenlace clínico, aunque sí hubo un aumento significativo en la dosis media utilizada por extremidad (de 65.0 a 78.6 unidades; $p = 0.002$), lo cual los autores atribuyen a ajustes progresivos para optimizar el beneficio procurado evitar efectos adversos relevantes. La duración promedio del efecto terapéutico fue de 12.7 semanas y se mantuvo estable a lo largo del estudio. Resaltan también que se registraron efectos adversos transitorios en el 12.2% de las extremidades tratadas principalmente dados por debilidad muscular localizada (15).

En un estudio de tipo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo Jog et al. evaluó la eficacia (haciendo uso de la FTM y la GICS) y tolerabilidad de una única inyección de onabotulinumtoxina (BoNT-A) personalizada mediante el análisis cinemático en 30 pacientes con temblor esencial. Se encontró una mejoría estadística significativa en la puntuación FTM Parte B (función motora) el grupo tratado con onabotulinumtoxina frente al placebo en la semana 4 (diferencia media ajustada -2.3 ; IC 95%: -3.8 a -0.9 ; $p = 0.003$) y semana 8 (-1.6 ; IC 95%: -3.0 a -0.2 ; $p = 0.031$). Además, el análisis cinemático reveló una reducción significativa de la amplitud del temblor log-transformado medida con acelerometría en semanas 4 ($p = 0.004$) y 8 ($p < 0.001$), con persistencia del efecto hasta la semana 24. Aunque el estudio no definió un desenlace primario y su naturaleza fue exploratoria, los autores concluyen que las inyecciones personalizadas de

onabotulinumtoxinA guiadas por cinemática son efectivas, seguras y reproducibles para reducir el temblor y mejorar la función motora en el temblor esencial de la extremidad superior (18).

Así mismo, Marques et al. también condujo un ensayo clínico que fue desarrollado de manera multicéntrica, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en donde evaluaron la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A (BoNT-A) en 117 pacientes con temblor esencial o aislado de cabeza, mediante inyecciones bilaterales en el músculo *splenius capitis* bajo guía electromiográfica. La intervención consistió en dos aplicaciones (día 0 y semana 12), y el seguimiento se extendió hasta la semana 24. El criterio de valoración primaria fue una mejoría de 2 puntos en la CGI, medida a la semana 18. Los resultados mostraron que el 31% de los pacientes tratados con BoNT-A alcanzaron umbral de mejoría, frente al 9% en el grupo placebo (RR: 3.37; IC 95%: 1.35–8.42; $p = 0.009$). El análisis estadístico fue riguroso: se utilizó intención de tratar, imputación múltiple para datos faltantes, regresión multinomial para variables categóricas y ANCOVA para desenlaces cuantitativos, con transformaciones logarítmicas donde fue necesario. Los resultados secundarios respaldaron el hallazgo principal, incluyendo reducciones significativas en la amplitud del temblor, mejoras en la escala Fahn–Tolosa–Marin (FTM), y mejoría en indicadores de funcionalidad y calidad de vida evaluados mediante los cuestionarios QUEST y ETEA. Por ejemplo, en la semana 18, la mediana del puntaje en el QUEST fue menor en el grupo tratado (23%) frente al placebo (36%), con una diferencia significativa (IC 95%: -0.62 a -0.01). De igual manera, se reportó una reducción significativa en la vergüenza social percibida asociada al temblor (ETEA part B: 42% vs. 59%; diferencia: -0.48 ; IC 95%: -0.80 a -0.16) (26).

Guglielmino et al condujo un ensayo clínico aleatorizado cruzado en el que comparó la eficacia de la toxina botulínica tipo A (BoNT-A) con la del propranolol en 15 pacientes con temblor vocal, subdivididos en dos grupos diagnósticos: 10 con temblor distónico y 5 con temblor esencial. Dada la metodología en paralelo cada participante recibió ambos tratamientos en distinto orden, separados por períodos de lavado (intervalo de tiempo en el que se suspendió la administración de un tratamiento previo al inicio de otro). La BoNT-A fue administrada mediante una única inyección percutánea de 15 U en el músculo tiroaritenideo izquierdo, administración guiada por electromiografía; el propranolol fue administrado a dosis de 80 mg diarios. El seguimiento incluyó

grabaciones de voz y evaluación videolaringoscópica basal y tres semanas después de cada intervención, con análisis perceptivo (grados de alteración e inestabilidad vocal) y acústico (jitter, shimmer y variabilidad de la frecuencia fundamental - F0). La significancia estadística fue evaluada con las pruebas de Wilcoxon (intra-grupo) y Mann-Whitney (inter-grupo), con un nivel de $p < 0.05$. En este caso los resultados evidenciaron que los pacientes con temblor vocal esencial no presentaron mejorías estadísticamente significativas con ninguno de los dos tratamientos, posiblemente debido al reducido tamaño de muestra y a la heterogeneidad clínica del temblor esencial (19).

En un ensayo clínico prospectivo de diseño cruzado, Estes et al. (2017) evaluaron la eficacia comparada de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) frente a infiltración de hidrogel laríngeo (Injection Augmentation, IA) en el tratamiento del temblor vocal esencial. La muestra consistió en siete pacientes, quienes recibieron ambos tratamientos (BTX e IA), separados por un período de lavado de al menos 90 días. Las intervenciones fueron administradas por vía percutánea guiada por electromiografía (en el caso de BTX) y endoscopia (para IA), con seguimiento de 30 días postratamiento. El tratamiento establecido por BTX indicó una reducción significativa del componente de “strain” vocal ($p = 0.022$) y la puntuación general del CAPE-V ($p = 0.035$). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas al comparar directamente la eficacia global entre ambas intervenciones. En cuanto a la calidad de vida vocal, los puntajes del VHI-10 mejoraron ligeramente tras BTX y empeoraron tras IA, pero sin alcanzar significancia estadística (22).

6. DISCUSIÓN

Temblor en extremidades:

En este apartado abordaremos algunas de las recomendaciones que los autores sugirieron con respecto al tratamiento del conocido temblor esencial indicando uso de la toxina botulínica (BoNT) donde los pacientes presentan repercusiones a nivel de las extremidades, la cabeza y la voz. Samotus et al. y Mittal et al. coinciden en que este manejo es particularmente eficaz cuando se aplica de forma personalizada, utilizando tecnología como el análisis cinemático tridimensional (4,12), sugieren considerar como candidatas prioritarias a este manejo a aquellas personas con temblor refractario a fármacos o con efectos adversos significativos. Además, sugieren una evaluación biomecánica individualizada para determinar qué músculos contribuyen al temblor en las diferentes articulaciones del miembro superior (2). También, emplear herramientas como el denominado TremorTek para guiar el sitio y la dosis de inyección e implementar un seguimiento longitudinal con ciclos repetidos de tratamiento cada 12-16 semanas (4).

La investigación conducida por Marques et al. sugiere que la BoNT-A puede ser significativamente más efectiva que el placebo en el temblor cefálico, siempre que se administre en músculos profundos (como el splenius capitis) bajo guía electromiográfica. Igualmente, reconoce la importancia de las escalas (FTM, CGI, TRS, QUEST y ETEA) para lograr evidenciar tanto la mejoría objetiva como la percepción del paciente, no sin esto, advertir la importancia de vigilar posibles efectos adversos (tales como disfagia y debilidad cervical) puesto que son francamente frecuentes (16).

Tanto Guglielmino et al como Estes et al estudiaron la eficacia de la BoNT-A frente a alternativas tales como el propanolol oral o inyecciones laríngeas de hidrogel. El primero, por su parte, establece que para el temblor vocal esencial la eficacia es variable y aún no concluyente, se requerirá de estudios con una mayor potencia estadística para ser contemplada como parte del manejo del temblor vocal esencial. Además, los autores resaltan la importancia de emplear

herramientas acústicas (jitter, shimmer, variabilidad de F0), de las escalas perceptivas (CAPE-V, VIH-10) y la autoevaluación del paciente (10,13).

Consideramos, pues, que todas las recomendaciones previamente estipuladas contribuirían a popularizar el uso de toxina botulínica como pilar del tratamiento del temblor esencial con repercusión a nivel de las extremidades superiores, la cabeza y la voz.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* el 10 de mayo de 2018;378(19):1802–10.
2. Samotus O, Lee J, Jog M. Developing a consistent, reproducible botulinum toxin type a dosing method for upper limb tremor by kinematic analysis. *Toxins* [Internet]. 2021;13(4). Disponible en: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e87>
3. Anandan C, Jankovic J. Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update. *Toxins.* el 8 de enero de 2021;13(1):42.
4. Louis ED, McCreary M. How Common is Essential Tremor? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor. *Tremor Hyperkinetic Mov.* el 9 de julio de 2021;11(1):28.
5. Louis ED, Ottman R, Allen Hauser W. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Mov Disord.* enero de 1998;13(1):5–10.
6. Welton T, Cardoso F, Carr JA, Chan LL, Deuschl G, Jankovic J, et al. Essential tremor. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 2021;7(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00314-w>
7. Clark LN, Louis ED. Essential tremor. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado el 9 de junio de 2025]. p. 229–39. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444632333000154>
8. Castrillo Fraile MV, Casas Peña E, Trejo Gabriel Y Galán JM, Cubo Delgado E. Estudio de validación de la versión española de la escala Fahn-Tolosa-Marín para el temblor esencial. *Rev Neurol.* 2019;69(07):265.
9. Carranza MA, Snyder MR, Elble RJ, Boutzoukas AE, Zesiewicz TA. Methodological Issues in Clinical Drug Development for Essential Tremor. *Tremor Hyperkinetic Mov.* el 9 de agosto de 2012;Tremor and Other Hyperkinetic Movements.

10. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum toxin in essential hand tremor - A randomized double-blind placebo-controlled study with customized injection approach. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;56:65–9.
11. Ondo WG. Current and Emerging Treatments of Essential Tremor. *Neurol Clin*. mayo de 2020;38(2):309–23.
12. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. el 8 de noviembre de 2011;77(19):1752–5.
13. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology*. mayo de 1988;38(5):808–808.
14. Ondo WG, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Movement Disorders*. 2000 Jul;15(4):678–82. DOI: 10.1002/1531-8257(200007)15:4<678::AID-MDS1012>3.0.CO;2-0
15. Niemann N, Jankovic J. Botulinum Toxin for the Treatment of Hand Tremor. *Toxins*. el 19 de julio de 2018;10(7):299.
16. Bach K, Simman R. The Multispecialty Toxin: A Literature Review of Botulinum Toxin. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. el 6 de abril de 2022;10(4):e4228.
17. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. el 28 de agosto de 2019;l4898.
18. Jog M, Lee J, Scheschonka A, Chen R, Ismail F, Boulias C, et al. Tolerability and Efficacy of Customized IncobotulinumtoxinA Injections for Essential Tremor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Toxins* [Internet]. 2020;12(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/toxins12120807>
19. Guglielmino G, de Moraes BT, Villanova LC, Padovani M, De Biase NG. Comparison of botulinum toxin and propranolol for essential and dystonic vocal tremors. *Clinics* [Internet]. 2018;73. Disponible en: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e87>

20. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. el 12 de octubre de 2016;i4919.
21. Samotus O, Mahdi Y, Jog M. Real-World Longitudinal Experience of Botulinum Toxin Therapy for Parkinson and Essential Tremor. *Toxins* [Internet]. 2022;14(8). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/toxins14080557>
22. Estes C, Sadoughi B, Coleman R, Sarva H, Mauer E, Sulica L. A prospective crossover trial of botulinum toxin chemodenervation versus injection augmentation for essential voice tremor. *The Laryngoscope*. febrero de 2018;128(2):437–46.
23. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. el 27 de noviembre de 2013;310(20):2191.
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. diciembre de 2021;10(1):89.
25. Avello-Sáez D, Lucero-González N, Villagrán I. Desarrollo de una declaración de uso de inteligencia artificial con una perspectiva de integridad académica en educación Médica y Ciencias De la Salud. *Rev Médica Clínica Las Condes*. septiembre de 2024;35(5–6):412–20.
26. Marques A, Pereira B, Simonetta-Moreau M, Castelnovo G, De Verdal M, Fluchère F, et al. Trial of Botulinum Toxin for Isolated or Essential Head Tremor. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1753–65.

ANEXOS

Anexo 1 - Ecuación de Búsqueda SCOPUS

TITLE-ABS ("Essential Tremors" OR "Tremor Essential" OR "Tremors Essential" OR "Benign Essential Tremor" OR "Benign Essential Tremors" OR "Essential Tremor Benign" OR "Essential Tremors Benign" OR "Tremor Benign Essential" OR "Tremors Benign Essential" OR "Familial Tremor" OR "Familial Tremors" OR "Tremor Familiar" OR "Tremors Familiar" OR "Hereditary Essential Tremor" AND "Toxins Botulinum" OR "Botulinum Neurotoxin" OR "Neurotoxin Botulinum" OR botulin OR "Botulinum Toxin" OR "Toxin Botulinum" OR "Clostridium botulinum Toxins" OR "Toxins Clostridium botulinum" OR "Botulinum Neurotoxins" OR "Neurotoxins Botulinum" AND treatment) AND PUBYEAR > 2017 AND PUBYEAR < 2025 AND PUBYEAR > 2017 AND PUBYEAR < 2025 AND PUBYEAR > 2017 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))

Anexo 2 - Ecuación de búsqueda Dimensions

Essential Tremors OR Tremor Essential OR Tremors Essential OR Benign Essential Tremor OR Benign Essential Tremors OR Essential Tremor Benign OR Essential Tremors Benign OR Tremor Benign Essential OR Tremors Benign Essential OR Familial Tremor OR Familial Tremors OR Tremor Familial OR Tremors Familial OR Hereditary Essential Tremor AND Toxins Botulinum OR Botulinum Neurotoxin OR Neurotoxin Botulinum OR botulin OR Botulinum Toxin OR Toxin Botulinum OR Clostridium botulinum Toxins OR Toxins Clostridium botulinum OR Botulinum Neurotoxins OR Neurotoxins Botulinum AND treatment

Anexo 4 - Tabla Summary of Findings (SoF)

Efectividad de la toxina botulínica frente al tratamiento estándar en pacientes con temblor esencial

Autor / Año	Diseño	N° Participantes	Intervención (BoNT)	Comparador	Resultados principales	Medidas de resultado	Calidad de evidencia (GRADE)
Mittal et al., 2018	ECA doble ciego, placebo	30	BoNT-A única dosis, guiada por anatomía	Placebo	Reducción significativa en FTM y GICS (70% mejoría percibida)	Escala FTM, GICS	Moderada
Samotus et al., 2021	Observacional retrospectivo	122	BoNT-A personalizada con análisis cinemático	—	Reducción >60% amplitud de temblor; mejoría funcional y AVD	Análisis cinemático, cuestionarios de vida diaria	Moderada
Samotus et al., 2022	Observacional longitudinal	113	BoNT-A personalizada, ciclos repetidos 96 sem.	—	Reducción sostenida 60-80% del temblor; mejoría funcional y calidad de vida	Análisis cinemático, GICS	Moderada
Niemann & Jankovic, 2018	Observacional retrospectivo	108	BoNT-A en miembros superiores	—	80% reportó mejoría moderada marcada; 12% efectos adversos (debilidad transitoria)	Peak effect rating, global effect rating	Baja
Jog et al., 2020	ECA multicéntrico, doble ciego	30	BoNT-A personalizada con análisis cinemático	Placebo	Mejoría en FTM Parte B y acelerometría hasta sem. 24	FTM, GICS, Bacterometría	Alta
Marques et al., 2020	ECA multicéntrico, doble ciego	117	BoNT-A bilateral en splenius capitis (cabeza)	Placebo	31% alcanzó mejoría clínica (vs. 9% placebo); mejoría en FTM y calidad de vida	FTM, QUEST, ETEA	Alta

Autor / Año	Diseño	N° Participantes	Intervención (BoNT)	Comparador	Resultados principales	Medidas de resultado	Calidad de evidencia (GRADE)
Guglielmino et al., 2018	ECA cruzado	15	BoNT-A en temblor vocal (tiroaritenoides)	Propranolol	Sin mejorías significativas en temblor vocal esencial	Evaluación acústica y perceptiva	Baja
Estes et al., 2017	ECA cruzado	7	BoNT-A en laringe	Infiltración con hidrogel	Reducción en "strain" vocal y CAPE-V; sin diferencias globales	CAPE-V, VHI-10	Baja