



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Aplicación de la Toxina Botulínica en el Manejo de la Enfermedad de Parkinson

Memoria de Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant
Diciembre 2024

Autor: Zineb Ez Zemzoumi
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: García Gutiérrez, María Salud

ÍNDICE

RESUMEN	3
SUMMARY	4
ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Enfermedad de Parkinson	6
1.2. Tratamiento farmacológico actual.....	8
1.3. Origen y descubrimiento de la Toxina botulínica	9
1.4. Tipos de la toxina botulínica	10
1.5. Mecanismo de acción	11
1.6. Aplicaciones clínicas actuales.....	12
1.7. Ventajas y limitaciones de uso	13
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
4. RESULTADOS	19
4.1. Evidencia clínica sobre la eficacia de la Toxina Botulínica en el tratamiento de síntomas motores y no motores en la enfermedad de Parkinson	19
4.1.1. Temblor.....	19
4.1.2. Disonía.....	20
4.1.3. Sialorrea.....	22
4.1.4. Calidad de vida.....	23
4.2. Evidencia clínica sobre la seguridad de la BoNT en la enfermedad de Parkinson	25
4.2.1. Efectos secundarios.....	25
4.2.2. Dosis y frecuencia de administración.....	27
4.2.3. Comparación de tipos de toxina botulínica A y B.....	28
5. DISCUSIÓN.....	30
6. CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa que se caracteriza por síntomas motores como temblor, rigidez y bradicinesia y una variedad de síntomas no motores como ansiedad, depresión y trastornos del sueño, afectando significativamente tanto la calidad de vida del paciente como la de sus cuidadores y entorno familiar. La terapia más común para la EP sigue siendo el tratamiento con L-DOPA, que se dirige principalmente a los síntomas motores. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento disminuye con el tiempo, lo cual genera fluctuaciones entre períodos de buena y mala movilidad.

El principal objetivo de este trabajo es recopilar la evidencia que existe hoy en día sobre el potencial de la toxina botulínica (BoNT) en el manejo de la EP, explorando su capacidad para aliviar síntomas tanto motores como no motores que impactan la vida diaria del paciente. Mediante una búsqueda en bases de datos como Embase y MedLine, se recopiló evidencia clínica sobre los efectos de la BoNT en la EP. Los estudios analizados indican que la BoNT es eficaz en reducir los síntomas motores y no motores, sin presentar efectos secundarios graves cuando la dosis y el sitio de administración son correctamente personalizados.

Este trabajo concluye que la BoNT, es una herramienta terapéutica prometedora y segura para el tratamiento de los síntomas de la EP, especialmente aquellos que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales. Sin embargo, se subraya la importancia de continuar con la investigación para evaluar sus efectos a largo plazo y su potencial neuroprotector, lo cual podría optimizar su aplicación en el tratamiento integral de la EP y permitir nuevas estrategias terapéuticas para esta enfermedad compleja y debilitante.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, toxina botulínica, síntomas motores, síntomas no motores, calidad de vida.

SUMMARY

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by motor symptoms such as tremors, rigidity, and bradykinesia, as well as a variety of non-motor symptoms, including anxiety, depression, and sleep disturbances, which significantly impact the quality of life of both patients and their caregivers and families. The most common therapy for PD remains treatment with L-DOPA, which primarily targets motor symptoms. However, the effectiveness of this treatment diminishes over time, leading to fluctuations between periods of good and poor mobility.

The main objective of this study is to compile current evidence on the potential of botulinum toxin (BoNT) in managing PD, exploring its ability to improve both motor and non-motor symptoms that affect patient's daily lives. Clinical evidence was gathered on the effects of BoNT in PD through a research in databases such as Embase and MedLine. The studies analyzed indicate that BoNT is effective in reducing both motor and non-motor symptoms without presenting severe side effects when the dosage and site of administration are appropriately tailored.

This study concludes that BoNT is a promising and safe therapeutic tool for the treatment of PD symptoms, particularly those that do not respond adequately to conventional treatments. However, it highlights the importance of continued research to evaluate its long-term effects and potential neuroprotective properties, which could optimize its application in the comprehensive management of PD and enable new therapeutic strategies for this complex and debilitating disease.

Keywords: Parkinson's Disease, Botulinum Toxin, Motor Symptoms, Non-motor Symptoms, Quality of Life.

ABREVIATURAS

- **EP:** Enfermedad de Parkinson
- **BoNT:** Toxina Botulínica
- **TE:** Temblor Esencial
- **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)
- **SNAP-25:** Sinaptosomal-associated protein 25
- **FRD:** Food and Drug Regulatory
- **IncoA:** IncobotulinumtoxinA
- **CRS:** Calf-raise Senior
- **EVA:** Escala Visual Analógica
- **MDS-UPDRS:** Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
- **COMT:** Catecol-O-metiltransferasa
- **MAO-B:** Monoamino oxidasa tipo B
- **U:** Unidades (de toxina botulínica)
- **FTM:** Fahn-Tolosa-Marin
- **BOTOX:** OnabotulinumtoxinA
- **DS-DF:** Drooling Severity and Frequency Scale (Escala de frecuencia de babeo)
- **PDQ39:** Parkinson's Disease Questionnaire-39
- **CGI:** Clinical Global Impression (Impresión Clínica Global)
- **BFM:** Burke-Fahn-Marsden (Escala para la severidad de la distonía)
- **kDa:** Kilodalton (unidad de medida de masa molecular)

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad de Parkinson

Definición y epidemiología:

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y compleja descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson. Actualmente, es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro y la presencia de cuerpos de Lewy, que son inclusiones citoplasmáticas compuestas por agregados insolubles de alfa-sinucleína (1).

Esta degeneración provoca una notable reducción de dopamina en el estriado, una región clave para la coordinación del movimiento, lo que resulta en síntomas motores como temblor, rigidez, bradicinesia, distonía y alteraciones en la estabilidad postural. Para cuando estos síntomas se manifiestan, entre el 50% y el 70% de las neuronas dopaminérgicas ya han sido destruidas.

La EP también implica la degeneración de otros tipos de neuronas, como las noradrenérgicas, que se encuentran principalmente en el locus coeruleus del tronco encefálico. La pérdida de estas neuronas contribuye a la manifestación de síntomas no motores, como la hiposmia (perdida del olfato), trastornos del sueño, sialorrea, depresión, ansiedad y disfunción autonómica, ya que la noradrenalina es crucial para regular el estado de ánimo, el sueño y la respuesta al estrés (1) (2).

La epidemiología de la EP indica que su prevalencia aumenta considerablemente con la edad. Aunque es poco frecuente en personas jóvenes, su incidencia se incrementa de forma notable en personas de edad avanzada. Como consecuencia del envejecimiento de la población mundial, se anticipa un aumento significativo en el número de casos en las próximas décadas. Esta situación plantea un desafío para los sistemas de salud, ya que el número de personas afectadas por la enfermedad podría duplicarse en las próximas décadas, lo que aumentaría la carga social y económica asociada a esta

condición. Asimismo, la prevalencia varía según el sexo, siendo más común en hombres que en mujeres.

En cuanto a la mortalidad, aunque en los primeros años tras el diagnóstico los pacientes no presentan un riesgo mayor de fallecimiento, este aumenta de forma gradual a medida que la enfermedad progresa (1).

Los cuidadores de pacientes con EP se enfrentan a desafíos significativos debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad. A medida que los síntomas motores y no motores se agravan, la carga de trabajo y responsabilidad para los cuidadores aumenta considerablemente. Asimismo, la aparición de complicaciones neuropsiquiátricas, como la demencia, demandan un mayor nivel de atención y cuidados especializados. La creciente dependencia del paciente, junto con los cambios cognitivos y conductuales, incrementa notablemente la presión sobre los cuidadores, afectando tanto su bienestar físico como emocional (3).

Se estima que la prevalencia global de la EP aumentará significativamente debido a factores como el envejecimiento poblacional, la mayor esperanza de vida, la disminución del tabaquismo y los efectos de la industrialización. Para el año 2040, el número de personas afectadas podría superar los 17 millones. Este crecimiento acelerado, impulsado por la interacción de estos factores, refleja la creciente carga de la enfermedad en todo el mundo y resalta la necesidad urgente de adoptar estrategias preventivas, mejorar el acceso a cuidados especializados y abordar los factores ambientales que contribuyen a su avance (Figura 1) (4).

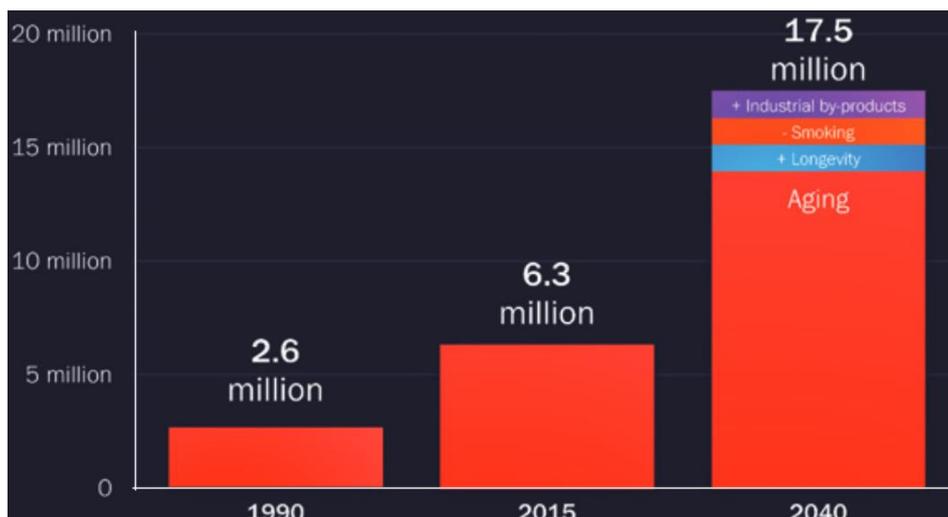


Figura 1. Proyección de la carga global de la enfermedad de Parkinson considerando los cambios en el envejecimiento, la longevidad, las tasas de tabaquismo y la industrialización, 1990–2040. Dorsey ER y colaboradores 2018, (4).

1.2. Tratamiento farmacológico actual

El tratamiento farmacológico de la EP se basa principalmente en la levodopa, la opción más eficaz para aliviar los síntomas motores, como la rigidez y el temblor. Se administra junto con Carbidopa, un inhibidor de la enzima DOPA descarboxilasa que impide la conversión periférica de levodopa en dopamina, proporcionando un aumento en los niveles de dopamina en el cerebro y mejorando la función motora. Sin embargo, su uso prolongado puede generar efectos secundarios como discinesias, lo que impulsa la necesidad de utilizar tratamientos complementarios.

Entre estos, se incluyen los agonistas dopaminérgicos, que estimulan directamente los receptores de dopamina, y los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y los inhibidores de la monoamino oxidasa-B (MAO-B), que prolongan el efecto de la dopamina al evitar su degradación. Los inhibidores de la COMT bloquean la enzima que metaboliza la levodopa, mientras que los inhibidores de la MAO-B reducen la degradación de la dopamina ya presente en el cerebro. En casos de temblor resistente, se pueden utilizar anticolinérgicos, aunque su uso está limitado por efectos adversos como sequedad bucal y confusión, especialmente en pacientes mayores.

Además de manejar los síntomas motores, el tratamiento de la EP también contempla el abordaje de los síntomas no motores, como la depresión y la ansiedad, utilizando antidepresivos y ansiolíticos para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Aunque estos tratamientos ofrecen un alivio significativo de los síntomas, no ralentizan la progresión de la enfermedad. El principal reto es encontrar un equilibrio entre la eficacia terapéutica y la minimización de efectos secundarios, como alucinaciones, somnolencia o hipotensión ortostática, lo que requiere un enfoque personalizado y ajustes frecuentes en la medicación (5).

En los últimos años, ha aumentado el interés en desarrollar tratamientos que no solo controlen los síntomas de la EP, sino que también puedan modificar su progresión. En este marco, la toxina botulínica (BoNT) se presenta como una opción terapéutica prometedora. Su capacidad para modular la neurotransmisión la convierte en una herramienta eficaz tanto para aliviar síntomas motores como los no motores. Además, se investiga su posible efecto neuroprotector, lo que la posiciona como un componente clave en futuras estrategias terapéuticas. Estas perspectivas han impulsado investigaciones y ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en diferentes fases de la EP.

1.3. Origen y descubrimiento de la Toxina botulínica

La toxina botulínica es producida por *Clostridium botulinum*, un bacilo Gram negativo y estricto anaerobio formador de esporas. Esta toxina es la causante de la intoxicación alimentaria conocida como botulismo, que puede resultar grave e incluso fatal tras la ingestión de alimentos contaminados con la toxina preformada. Aunque *C. botulinum* presenta una tolerancia variable al oxígeno, su crecimiento se ve inhibido en ambientes con más del 10% de oxígeno. Fue descubierta en 1897, y se introdujo como agente terapéutico en 1977, convirtiéndose en un fármaco valioso en la medicina moderna. Esta evolución en el uso de la toxina refleja su potencial tanto como una herramienta terapéutica como un importante agente patógeno (6).

En 1973, el oftalmólogo Alan Scott inició investigaciones sobre el uso terapéutico de la BoNT para provocar debilidad temporal en los músculos

extraoculares de monos, como una posible alternativa a la cirugía del estrabismo infantil. La primera aplicación en humanos se publicó en 1981, lo que marcó el inicio de su uso en diversas condiciones neuromusculares y cosméticas (7).

1.4. Tipos de la toxina botulínica

Existen ocho subtipos serológicos de la BoNT, nombrados de la A a la G (A, B, C1, C2 y de D a G), pero solo los serotipos A, B, E y F afectan al ser humano. Todos los serotipos botulínicos tienen la misma estructura química, difieren en su actividad biológica (6), por lo tanto, en potencia y duración, siendo la BoNT-A el serotipo que tiene mayor duración en su efecto, menos efectos indeseados, además de ser la más estudiada y con la que se tiene mayor experiencia clínica.

En el año 2009, la FDA otorgó nombres específicos para las diferentes formulaciones de la BoNT para evitar cambios inadecuados o dudas en el momento de prescripción o dispensación (8).

NOMBRE REGISTRADO	DENOMINACION ESPECIFICA
Botox	OnabotulinumtoxinA
Dysport	AbobotulinumtoxinA
Xeomin	IncobotulinumtoxinA

Tabla 1. Toxina botulínica tipo A aprobadas por FRD en EE. UU. y algunos países de Europa y Latinoamérica.

Los serotipos de BoNT son sintetizados como complejos de macromoléculas que tienen diferencias en el tamaño de 150 a 900 kDa, dentro de las BoNT-A, las de mayor tamaño son OnabotulinumtoxinA (BOTOX) (8).

FORMULACION	BOTOX	DYSPOORT	XEOMIN
Serotipo	A	A	A
Aprobación FDA	1989	1991	2005
Masa del complejo molecular (KDa)	900	>500	150

Tabla 2. Tamaño de toxinas botulínicas aprobadas por la FDA.

1.5. Mecanismo de acción

En cuanto a su mecanismo de acción, la BoNT lleva a cabo una lisis de las proteínas implicadas en la exocitosis de la acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular, lo que inhibe la descarga colinérgica y provoca la parálisis muscular (Figura 2). Esto ocurre en tres etapas después de que la toxina haya penetrado en el sistema vascular y haya sido transportada a las terminaciones nerviosas periféricas colinérgicas, incluyendo las uniones neuromusculares, las terminaciones nerviosas posganglionares parasimpáticas y los ganglios periféricos (6).

- 1) En primer lugar, la BoNT se une a la membrana de la terminal nerviosa presináptica colinérgica. Este paso ocurre gracias a la cadena pesada (cadena H), que facilita la fijación de la toxina a los receptores diana en la membrana.
- 2) A continuación, se pasa a la fase de internalización (endocitosis) del complejo toxina - receptor y la liberación de la cadena ligera (cadena L) de la toxina al citosol, gracias a la acción de la cadena pesada, que facilita su translocación desde la vesícula hacia el interior del citoplasma.
- 3) Por último, dicha cadena L fragmenta una de las proteínas clave del complejo SNARE, en concreto la SNAP-25, lo que bloquea la exocitosis

de acetilcolina desde las vesículas sinápticas, impidiendo su liberación. Como resultado, se inhibe la transmisión de señales nerviosas hacia el músculo, lo que provoca la parálisis muscular. (Figura 2) (8).

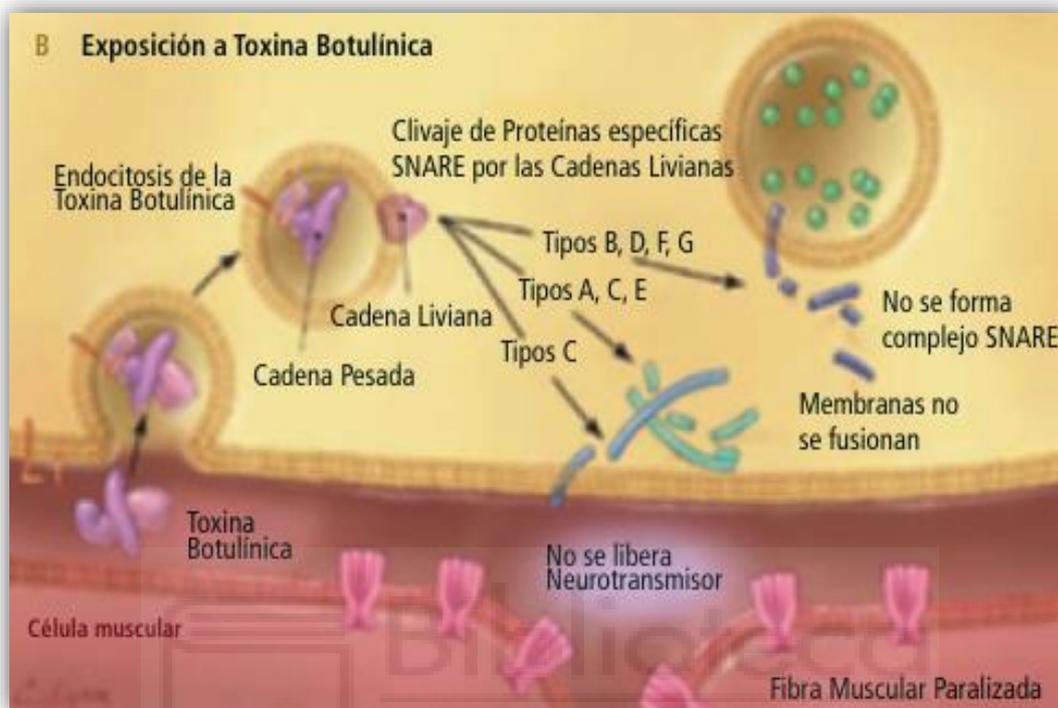


Figura 2. Mecanismo de acción de la toxina botulínica en la unión neuromuscular. Imagen extraída del artículo de Cecilia Cortés-Monroy (8).

1.6. Aplicaciones clínicas actuales

Las aplicaciones clínicas actuales de la BoNT son diversas y abarcan varios trastornos neuromusculares y autonómicos. Aprobada por la FDA, se utiliza en el tratamiento de condiciones como estrabismo, blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, hiperhidrosis axilar, migraña crónica y en procedimientos estéticos para la reducción de arrugas. Además, su uso se ha extendido a otras áreas, para tratar trastornos gastrointestinales, urológicos, espasticidad, dolor crónico y sialorrea.

En pacientes con EP, se emplea para tratar síntomas como dolor generalizado, apraxia de apertura de párpados, blefaroespasma, distonía cervical, vejiga hiperactiva, sialorrea, temblor mandibular, temblor y postura

distónica en las extremidades superiores, y distonía del pie, entre otros, lo que contribuye significativamente a mejorar su calidad de vida (Figura 3) (9).

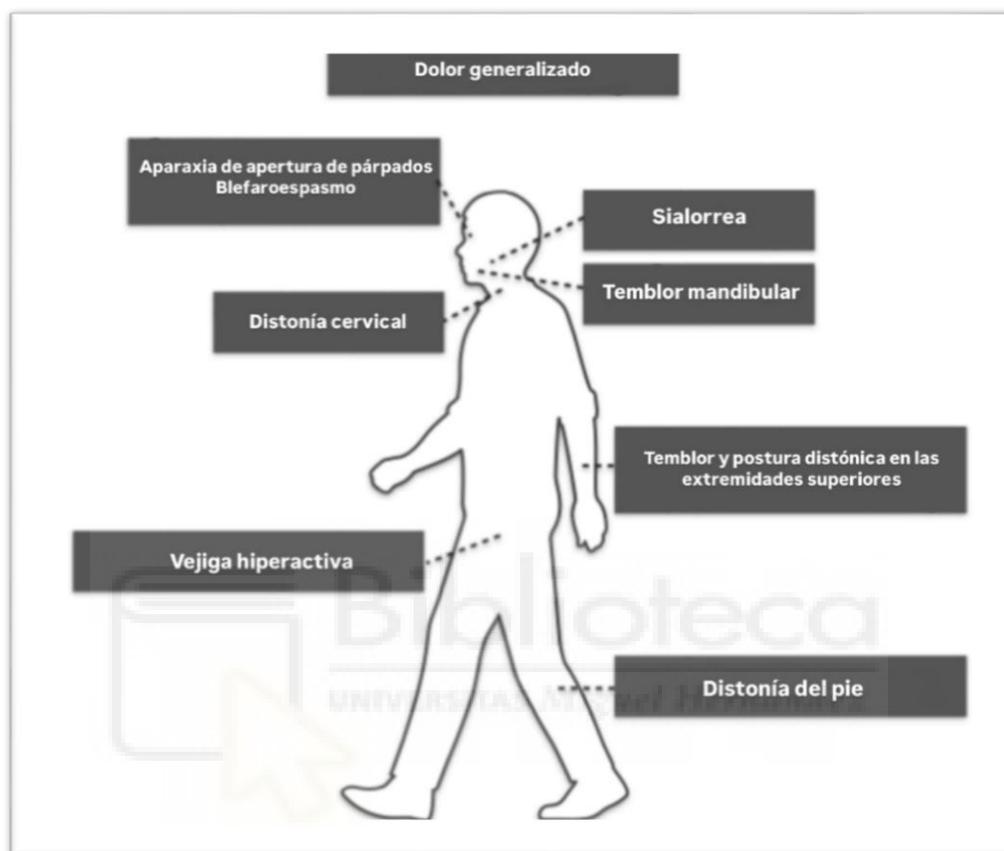


Figura 3. Representación esquemática de las aplicaciones clínicas y objetivos terapéuticos de la toxina botulínica en la enfermedad de Parkinson y síndromes parkinsonianos. Imagen extraída del artículo de Grippe T 2023 (10).

1.7. Ventajas y limitaciones de uso

La BoNT posee propiedades farmacológicas únicas que la convierten en un tratamiento excepcional. Entre sus principales ventajas se encuentran su alta potencia, especificidad neurológica, acción localizada que minimiza los efectos adversos y la reversibilidad de sus efectos con el tiempo. Estas características la posicionan como uno de los tratamientos más seguros y eficaces para una amplia gama de síndromes asociados con la hiperfunción de terminales nerviosas.

No obstante, presenta algunas limitaciones, como la necesidad de inyecciones periódicas debido a la duración limitada de sus efectos, lo cual puede ser incómodo para algunos pacientes. Además, existe el riesgo de que ciertos individuos desarrollen resistencia inmunológica, lo que podría disminuir la eficacia del tratamiento a largo plazo. Por ello, es crucial un control preciso en la dosificación y en la técnica de inyección para evitar efectos secundarios y asegurar resultados óptimos (9) (11).



2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Analizar el potencial terapéutico de la toxina botulínica en el tratamiento de la EP, evaluando su eficacia en el manejo de síntomas motores y no motores.

2.2. Objetivos específicos

1. Evaluar la eficacia de la toxina botulínica en la reducción de síntomas motores, como la distonía y el temblor, mediante el análisis de estudios clínicos y ensayos controlados.
2. Analizar la eficacia de la toxina botulínica en la mejora de síntomas no motores, tales como la sialorrea, en pacientes con enfermedad de Parkinson.
3. Destacar las ventajas y limitaciones de uso de la toxina botulínica.
4. Investigar el impacto de la toxina botulínica en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson, considerando tanto los efectos terapéuticos como los posibles efectos secundarios.
5. Identificar las perspectivas futuras y los desafíos en la investigación del uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, sugiriendo posibles áreas de estudio adicionales.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se realizó a través de una revisión bibliográfica centrada en el uso de la toxina botulínica para el tratamiento de la EP. La búsqueda de artículos científicos se llevó a cabo en bases de datos reconocidas como **MedLine y Embase**, utilizando palabras clave específicas relacionadas con la toxina botulínica y los síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson.

Las palabras clave deben seleccionarse como descriptores normalizados, ya que estos sirven como un lenguaje controlado de indexación, lo que permite enfocar la búsqueda en el concepto de interés. Para ello, se utilizó la base de datos DeCs (Descriptores en Ciencias de la Salud). En su página principal, seleccionamos la opción "Consulta del DeCs" y buscamos el término mediante el índice permutado. Posteriormente, se verificó la definición del descriptor y se obtuvo su equivalente en inglés, el cual fue empleado en las diferentes bases de datos utilizadas en este estudio. Los descriptores seleccionados fueron los siguientes:

Palabras claves	DeCS	MeSH
Enfermedad de Parkinson	Enfermedad de Parkinson	Parkinson disease
Toxina botulínica	Toxina botulínica	Botulinum Toxins

En este trabajo, se realizó una búsqueda amplia para recopilar la mayor cantidad de información posible. Los resultados se clasifican según si abordan la eficacia de la toxina botulínica en síntomas motores, no motores o su seguridad. La intervención se enfoca específicamente en estudios sobre el uso de la toxina botulínica en pacientes con enfermedad de Parkinson, excluyendo otras terapias no relacionadas.

La fórmula de búsqueda se construyó utilizando el operador booleano **AND** para combinar términos clave, asegurando que los resultados incluyeran ambos conceptos especificados.

- **Criterios de inclusión:**

- Artículos que abordan el uso de la toxina botulínica en pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Todos los artículos que se hayan publicado en los últimos 10 años.
- Artículos que abordan los síntomas motores y/o los no motores.
- Estudios en humanos, incluyendo ensayos clínicos y revisiones sistemáticas.
- Publicaciones en inglés o español.

- **Criterios de exclusión:**

- Estudios que no incluyen específicamente la toxina botulínica como intervención principal.
- Artículos enfocados en otras terapias o tratamientos no relacionados con la EP.
- Estudios en animales o investigaciones preclínicas.
- Publicaciones con limitaciones metodológicas significativas.

Ecuaciones de búsqueda:

1. **Medline (buscador Pubmed):** ("Parkinson Disease"[MeSH Terms] AND "Botulinum Toxins"[MeSH Terms]) AND (y_10[Filter])
2. **Embase:** ('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease') AND ('botulinum toxin'/exp OR 'botulinum toxin') AND [2014-2024]/py

Diagrama del proceso de búsqueda:

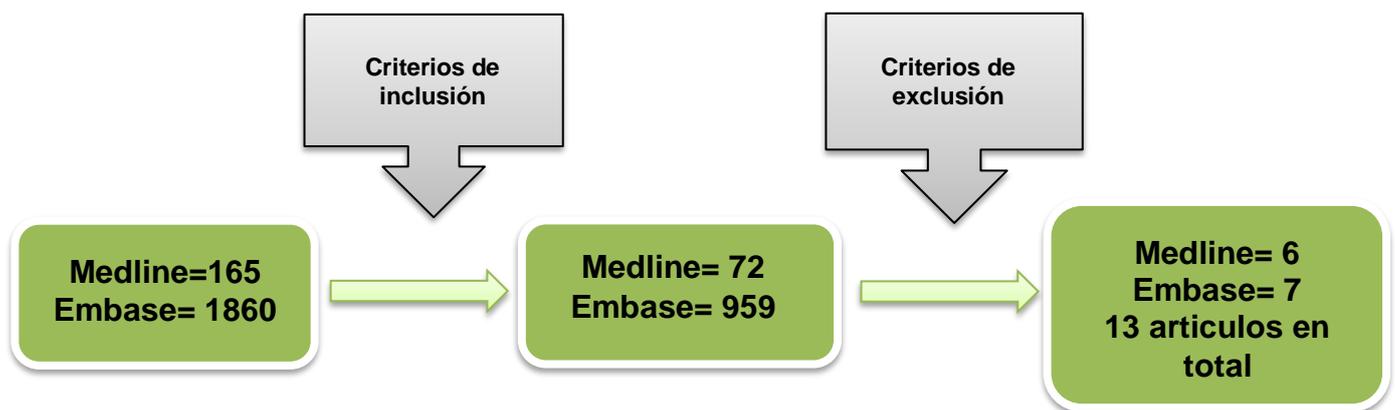
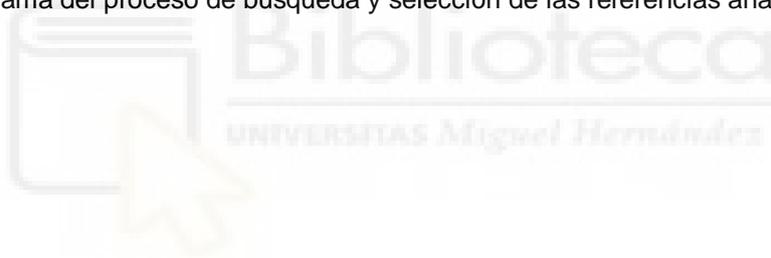


Figura 4. Diagrama del proceso de búsqueda y selección de las referencias analizadas en el trabajo.



4. RESULTADOS

Los resultados de la búsqueda se han dividido en dos secciones principales. La primera sección engloba las evidencias sobre la eficacia de la BoNT en reducir temblores, distonía y sialorrea, además de su impacto en la calidad de vida de los pacientes. La segunda sección abordara la seguridad de la BoNT, incluyendo los efectos secundarios y la importancia de ajustar la dosis y la frecuencia de las inyecciones. También se comparan los diferentes tipos de toxina botulínica utilizados en el tratamiento.

4.1. Evidencia clínica sobre la eficacia de la Toxina Botulínica en el tratamiento de síntomas motores y no motores en la enfermedad de Parkinson

4.1.1. Temblor

El temblor parkinsoniano puede tratarse con toxina botulínica tipo A (BoNT-A). En 2017, se publicó el estudio de Samotus y colaboradores en el que se evaluó la eficacia de BoNT-A en reducir el temblor en 28 pacientes con EP y 24 con temblor esencial (TE). Los participantes recibieron seis tratamientos de BoNT-A cada 16 semanas, con evaluaciones a las seis semanas para ajustar la dosis. Se utilizó la escala Fahn-Tolosa-Marin (FTM) para evaluar la severidad del temblor durante el reposo, en posiciones de postura y acción, así como la capacidad para escribir, verter líquidos y la discapacidad funcional causada por el temblor. Además, se realizaron evaluaciones a través de sensores que permiten medir la severidad y características del temblor, identificando los músculos implicados.

Los resultados mostraron mejoras significativas en la severidad del temblor y la capacidad funcional, que se mantuvieron hasta la semana 96. La amplitud del temblor disminuyó un 70% en EP y un 76% en TE. Los efectos adversos fueron mínimos, principalmente una debilidad leve en los músculos en los que se inyectó la BoNT-A, ajustándose las dosis para minimizar este efecto sin comprometer la eficacia del tratamiento (12).

De manera complementaria, en el estudio clínico llevado a cabo por Mittal y colaboradores, también se observó una mejoría en el temblor tras el tratamiento con incobotulinumtoxinA (IncoA) en pacientes con EP. En total participaron 30 pacientes, que recibieron entre 7 y 12 inyecciones de IncoA en los músculos de la mano y el antebrazo. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante la Escala Unificada de Calificación de la EP y la impresión global de cambio del paciente. Los resultados del ensayo, desarrollado desde junio de 2012 hasta junio de 2015, reflejan que el tratamiento redujo significativamente tanto el temblor en reposo como el temblor postural a las 4 y 8 semanas después de las inyecciones. Los pacientes experimentaron una mejora considerable en sus síntomas, destacando que no hubo pérdida notable de fuerza en la mano.

Estos resultados sugieren que las inyecciones personalizadas de IncoA son efectivas y seguras para mejorar el temblor en la EP. La reducción del temblor no solo contribuyó a una mejora en la funcionalidad de las manos, sino que también tuvo un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, sin causar efectos secundarios importantes. El estudio resalta la importancia de la personalización del tratamiento con IncoA para maximizar sus beneficios y minimizar posibles efectos adversos, confirmando así su potencial como una opción terapéutica viable para el manejo del temblor parkinsoniano (13).

4.1.2. Distonía

También se ha sido la eficacia de la BoNT en el tratamiento de la distonía, un trastorno caracterizado por contracciones musculares involuntarias que causan movimientos repetitivos o posturas anormales, en pacientes con EP.

En el estudio de Ping y colaboradores, se realizaron inyecciones de BoNT-A para la distonía del pie en 25 pacientes con EP. Transcurridas 3 semanas y 3 meses después de la inyección, se evaluaron los cambios en la distribución de la presión plantar utilizando el sistema de placa de presión. También se evaluó la distonía utilizando la puntuación de espasmo de Ashworth modificada, el dolor mediante la puntuación de la escala visual analógica (EVA), y la función de las extremidades inferiores mediante la prueba Calf-raise Senior (CRS) y otras pruebas adicionales. En todos los participantes la terapia con BoNT-A para la

distonía del pie fue efectiva. La inyección de BoNT-A redujo significativamente la puntuación del espasmo de Ashworth modificado para la distonía de las extremidades inferiores (3 semanas frente al valor inicial, $p < 0,01$; 3 meses frente al valor inicial, $p < 0,01$), y también el dolor asociado con la distonía (3 semanas frente al valor inicial, $p < 0,01$; 3 meses frente al valor inicial, $p = 0,005$). Tres pacientes desarrollaron debilidad y un paciente experimentó una sensación de plenitud en la extremidad inferior, a pesar de estos síntomas, la capacidad de caminar de todos los pacientes no se vio afectada. Los síntomas fueron transitorios y se resolvieron por completo en un plazo de tres semanas. Además, no se observaron efectos secundarios retardados, lo que indica que la administración de la toxina botulínica fue bien tolerada a largo plazo (14).

Otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo incluyó a 46 pacientes con EP y distonía plantar dolorosa. Los participantes se distribuyeron en tres grupos: dos recibieron inyecciones de 100 UI de IncoA en diferentes músculos del pie (flexor largo de los dedos y flexor corto de los dedos), combinadas con placebo, y el tercer grupo recibió únicamente placebo. Las inyecciones se aplicaron en dos ocasiones, con un intervalo de 12 semanas. Las evaluaciones incluyeron la mejora clínica a través de la Impresión Clínica Global (CGI), la severidad de la distonía con la escala Burke-Fahn-Marsden (BFM), el dolor con la Escala EVA y la calidad de vida mediante el cuestionario PDQ39. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con IncoA experimentaron una mejora clínica significativa en comparación con el grupo placebo. También se observó una reducción notable del dolor y la severidad de la distonía en el grupo tratado, aunque estas mejoras no fueron significativamente diferentes en relación con el grupo placebo. No se encontraron diferencias importantes entre los dos sitios de inyección, aunque hubo una ligera tendencia a mejores resultados en el grupo que recibió inyecciones en el flexor largo de los dedos (15).

4.1.3. Sialorrea

La sialorrea es otra complicación común de la EP que afecta a la vida diaria de los pacientes, siendo tanto una molestia como un peligro, ya que puede provocar asfixia incluso cuando no está presente la disfagia. Esta condición bien conocida se debe a dificultades para tragar más que a una producción excesiva de saliva.

Un estudio ha revisado 12 investigaciones sobre la eficacia de BoNT en el tratamiento de la sialorrea en pacientes con EP. Los métodos empleados incluyeron ensayos clínicos controlados, en los que se utilizaron diversas herramientas de evaluación, como la escala de frecuencia de babeo (DS-DF) y la escala EVA. Las inyecciones de BoNT se administraron en las glándulas parótidas y submandibulares, responsables de la mayor parte de la producción salival. En algunos estudios, las inyecciones se realizaron con guía por ultrasonido para mejorar la precisión, mientras que en otros se usaron referencias anatómicas.

Los resultados mostraron una mejoría significativa en el control de la sialorrea en entre el 50% y el 100% de los pacientes, con efectos que duraron de 1 a 6 meses. En conclusión, la BoNT se considera un tratamiento seguro y eficaz para reducir la sialorrea en la EP, mejorando la calidad de vida de los pacientes con mínimos efectos adversos. (16)

En un ensayo clínico prospectivo realizado por Tiigimae-Saar y cols, participaron 38 sujetos (16 mujeres y 22 hombres, con un rango de edad de 58 a 88 años y una edad media de 71,1 años) con EP y trece controles sanos de la misma edad (7 mujeres y 6 hombres) del Departamento de Estomatología. Los pacientes se seleccionaron mediante el cuestionario de la Escala Unificada de Calificación de la EP de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS). Se recopilaban datos demográficos y clínicos, incluyendo la edad de inicio de la EP, la duración de la enfermedad, el fenotipo motor clínico y la información sobre el tratamiento antiparkinsoniano. Todos los sujetos se dividieron en tres grupos: el grupo 1 incluyó a 12 pacientes con EP (9 hombres y 3 mujeres) que padecían sialorrea y recibieron inyecciones de BONT-A en las glándulas salivales, el grupo 2 estaba formado por 13 pacientes con EP sin

hipersalivación (7 hombres y 6 mujeres) que no recibieron inyecciones de BoNT-A, y el grupo 3 estuvo compuesto por 13 controles sanos (6 hombres y 7 mujeres). Los pacientes del grupo 1 fueron evaluados para pruebas de saliva antes y un mes después de las inyecciones, mientras que los pacientes de los grupos 2 y 3 se sometieron a las pruebas de saliva una vez después de las inyecciones. Se eligieron las glándulas submandibulares y parótidas como objetivos de las inyecciones de BoNT-A debido a que, en estado de reposo, la saliva es producida principalmente por la glándula submandibular (71%), seguida por la glándula parótida (25%) y en menor medida por la glándula sublingual (4%). Tras la estimulación, la glándula submandibular produce el 63% de la saliva, la glándula parótida el 34% y la glándula sublingual el 3%. El estado de salud bucal se midió mediante la cantidad, flujo y composición de la saliva. Las inyecciones de BoNT-A pueden tratar eficazmente la sialorrea, teniendo en cuenta el cambio en la microflora oral, se recomienda que los pacientes estén bajo el cuidado frecuente de odontólogos (17).

4.1.4. Calidad de vida

La evaluación de la calidad de vida (CV) es un aspecto fundamental en el seguimiento y tratamiento de pacientes con EP. En el estudio de Samotus y colaboradores 2017, se analizó la evolución de la CV en participantes con EP y TE a lo largo del tratamiento. Los resultados obtenidos proporcionan una visión clara sobre el impacto de estas condiciones y su tratamiento en la vida diaria de los pacientes, destacando diferencias significativas en la progresión de la CV entre ambos grupos.

La calificación promedio general de la CV medida en la escala EVA de 100, reportada por los participantes con EP, no cambió significativamente y se mantuvo estadísticamente sin variación desde una puntuación promedio de 70.6 ± 21.6 en la semana 0 a lo largo del tratamiento. Por otro lado, la puntuación promedio de QUEST para los participantes con TE mostró una reducción significativa. La puntuación de CV pasó de 40.3 ± 15.8 en la semana 0 a 34.3 ± 14.9 en la semana 6 ($p = 0.002$, IC del 95%: -0.6, -0.1). Además, continuó

disminuyendo significativamente hasta un 46.1%, alcanzando una puntuación de 21.7 ± 10.8 ($p < 0.001$, IC del 95%: -0.8, -0.4) en la semana 96.

En conclusión, los resultados muestran que la CV de los participantes con Parkinson se mantuvo estable durante el tratamiento, mientras que los participantes con Temblor Esencial experimentaron una disminución significativa y progresiva en su calidad de vida. Esto sugiere que las intervenciones actuales son más efectivas para mantener la CV en pacientes con Parkinson que en aquellos con TE (12).

Un estudio incluyó a 47 participantes con EP (25 "de novo" y 22 tratados con "L-dopa") que recibieron 4 tratamientos con BoNT-A durante 42 semanas. Todos presentaban temblor de brazo como principal síntoma incapacitante. La gravedad del temblor se redujo significativamente en ambos grupos, con una disminución del 32.6% en los "de novo" y del 41.4% en los tratados con "L-dopa" después de la segunda inyección. La calidad de vida mejoró significativamente en un 24.9% en la cohorte "de novo" y en un 28.8% en la cohorte "L-dopa" hacia el final del estudio (18).

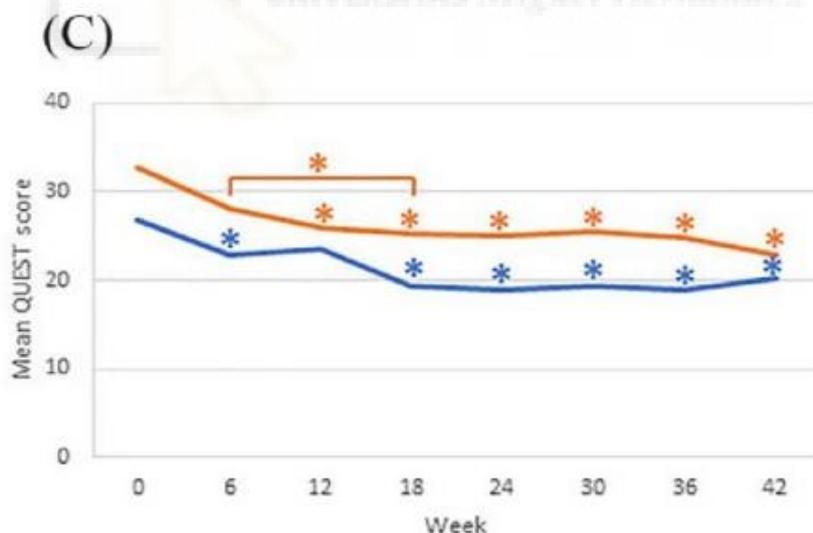


Figura 5. Representación gráfica de las medidas de calidad de vida. Extraída del estudio de Samotus y cols 2020.

El estudio de Kreisler y cols evaluó el impacto del tratamiento con BoNT-A en 50 pacientes con temblor en las extremidades superiores que no respondieron a medicación oral, de los cuales 38 completaron el estudio. Los resultados

mostraron una mejora significativa en la calidad de vida y las actividades diarias, según la escala Quality of Life for Esencial Tremor (QUEST), y una reducción en el impacto del temblor, según la Esencial Tremor Embarrassment Assessment (ETEA). El 65.8% de los pacientes informó una mejoría notable en su estado general, aunque el 18.4% experimentó debilidad transitoria en el brazo. En resumen, el tratamiento con BoNT-A mejoró la calidad de vida y la funcionalidad en pacientes con temblor, sugiriendo que las inyecciones repetidas pueden ser más efectivas (19).

4.2. Evidencia clínica sobre la seguridad de la BoNT en la enfermedad de Parkinson

4.2.1. Efectos secundarios

Una revisión sistemática y un metaanálisis evalúan la seguridad y los efectos adversos de las inyecciones de BoNT en el tratamiento de la sialorrea en pacientes con EP. Los resultados revelan que, aunque el tratamiento con BoNT es efectivo, los pacientes tratados experimentaron varios efectos adversos, en su mayoría leves y transitorios.

Entre los efectos secundarios más comunes, se destaca la sequedad de boca, que fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con BoNT en comparación con el grupo placebo. Además, muchos pacientes también reportaron disfagia, un efecto secundario asociado a la reducción excesiva de la producción salival, resultado directo de la acción de la toxina botulínica. Aunque la disfagia generó incomodidad en algunos casos, fue temporal y no requirió tratamiento adicional en la mayoría de los pacientes.

Otro efecto adverso observado fue la debilidad muscular, que en algunos pacientes afectó los músculos responsables de la masticación, lo que provocó dificultades para masticar y, en raros casos, alteraciones leves en la movilidad muscular. Estos síntomas, al igual que los anteriores, fueron transitorios y no afectaron a la totalidad de los pacientes.

Además de estos efectos adversos más comunes, algunos estudios informaron dolor en el cuello y alteraciones en la marcha, aunque estos fueron

menos frecuentes. El dolor en el cuello puede estar relacionado con la técnica de inyección o con la acción de la toxina en los músculos adyacentes, y las alteraciones en la marcha podrían estar vinculadas a una debilidad general en algunos pacientes.

En cuanto a los efectos graves, aunque raros, se mencionaron algunos casos de fibrilación auricular y urosepsis. Sin embargo, no se encontró una relación directa entre estos eventos y la administración de BoNT. De hecho, estos eventos ocurrieron tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo placebo, lo que sugiere que no estaban directamente relacionados con el uso de la toxina botulínica. En resumen, la BoNT sigue siendo una opción terapéutica segura y eficaz para el manejo de la sialorrea, siempre que se realice un seguimiento adecuado para gestionar posibles efectos secundarios (20).

En el estudio realizado por Alvarado-Gutiérrez y colaboradores se evaluó la efectividad de una dosis de 75 unidades de BoNT-A para el tratamiento de la sialorrea en pacientes con EP, centrándose en la ausencia de efectos adversos significativos. Se incluyeron seis pacientes, que recibieron una inyección de 150 unidades de BoNT-A en la porción superficial de la glándula parótida. Los pacientes fueron interrogados a las semanas 1, 2 y 4 posteriores a la inyección para detectar posibles efectos secundarios, como dolor o eritema en el sitio de inyección, disfagia, y debilidad muscular tanto en la masticación como generalizada. Todas las mediciones se realizaron a la misma hora del día, asegurando que los pacientes no hubieran comido ni bebido en la última hora antes de la evaluación.

En términos de resultados, se observó una reducción significativa en la severidad y frecuencia de la sialorrea, medida mediante la escala SCS-PD. En la primera semana, la severidad de la sialorrea disminuyó desde el 50 hasta el 75%. La prueba de Wilcoxon reveló que estas reducciones eran estadísticamente significativas, con un valor de $p < 0,05$.

Además, se observó una mejoría desde la primera semana de la aplicación, con un efecto que se mantuvo estable hasta el tercer mes. Durante el seguimiento, no se registraron efectos adversos significativos, como disfagia o debilidad muscular. Solo uno de los 6 pacientes informó de un leve dolor en el

sitio de inyección, que se resolvió espontáneamente sin necesidad de intervención adicional.

El estudio concluyó que una dosis de 75U de BoNT-A, inyectada en la glándula parótida, es efectiva para el control de la sialorrea en pacientes con EP, sin provocar efectos adversos significativos. Este efecto positivo se manifestó desde la primera semana y se mantuvo hasta el tercer mes después del inicio del tratamiento (21).

4.2.2. Dosis y frecuencia de administración

En el estudio de Samotus y cols, se desarrolló un método de dosificación basado en análisis cinemáticos para mejorar la consistencia y eficacia del tratamiento, utilizando datos retrospectivos de participantes con TE y EP, que habían mostrado una reducción significativa del temblor y una debilidad muscular mínima tras la administración de BoNT-A en múltiples ciclos de tratamiento. Los resultados indican que la amplitud del temblor en las articulaciones de la muñeca, codo y hombro se correlaciona significativamente con las dosis de BoNT-A necesarias para reducir el temblor sin provocar debilidad. Las dosis ajustadas por articulación oscilaron entre 30 y 100 unidades, dependiendo de la severidad del temblor.

La validación del método en una segunda cohorte de 78 participantes confirmó una reducción significativa del temblor en todas las articulaciones tratadas, con correlaciones robustas entre la dosis de BoNT-A y la mejora del temblor. El estudio concluyó que este método podría ser efectivo para estandarizar y personalizar el tratamiento del temblor en entornos clínicos, optimizando los resultados y minimizando los efectos adversos (22).

De manera complementaria, en otro estudio, se evaluó la seguridad y la eficacia de dosis altas de la BoNT-A para tratar la distonía del pie en pacientes con EP. Los resultados mostraron que, aunque los estudios previos habitualmente se usan dosis menores a 200 unidades por músculo, en este estudio se emplearon dosis más altas, que oscilaron entre 30 y 400 unidades por músculo, dependiendo de la gravedad y ubicación de la distonía en cada paciente.

Se empleó la técnica de estimulación eléctrica para guiar las inyecciones, permitiendo una mayor precisión. Los pacientes tratados con estas dosis elevadas no presentaron debilidad muscular ni efectos secundarios significativos. La mayoría de los pacientes mostró una mejora clínica significativa, especialmente aquellos que recibieron dosis más altas. En particular, un paciente que recibió una dosis de 500 unidades (200 unidades por músculo) mostró mejoras significativas en el lugar donde se administró la dosis más alta. El estudio concluyó que, aunque en la práctica clínica las dosis habituales son más bajas, algunos pacientes con distonía persistente pueden requerir dosis más altas de BoNT-A, que son bien toleradas y eficaces. Las dosis superiores a 200 unidades por músculo se consideraron seguras bajo las condiciones de este estudio y mejoraron significativamente los síntomas sin generar efectos adversos importantes (23).

4.2.3. Comparación de tipos de toxina botulínica A y B

En una revisión sistemática llevada a cabo por Bentivoglio y cols, se exploraron y analizaron las diferencias clínicas entre la BoNT-A y BoNT-B, ambas utilizadas en el tratamiento de trastornos neurológicos y musculares como la distonía cervical, espasticidad, hiperhidrosis y sialorrea.

La BoNT-A es ampliamente utilizada y reconocida por su mayor duración de acción, que puede extenderse hasta 3-4 meses en muchas indicaciones. Además, tiene una menor incidencia de efectos adversos, lo que la convierte en la opción preferida para el tratamiento de trastornos motores, espasmos y distonías focales. Se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados, y su perfil de seguridad es bien tolerado por los pacientes. Además, cuando se utiliza en dosis apropiadas, reduce el riesgo de efectos secundarios graves y presenta una menor inmunogenicidad, es decir, menos probabilidad de generar anticuerpos neutralizantes que disminuyan su eficacia con el tiempo.

Por otro lado, la BoNT-B es una alternativa utilizada, principalmente, en pacientes que han desarrollado resistencia a la BoNT-A debido a la formación de anticuerpos. Aunque es clínicamente eficaz, su duración de acción es más corta, generalmente entre 2 y 3 meses, lo que puede requerir aplicaciones más

frecuentes. Además, presenta una mayor incidencia de efectos secundarios autonómicos, como boca seca intensa (xerostomía), disfagia, y en algunos casos, síntomas gastrointestinales como estreñimiento. Estos efectos secundarios se deben a su mayor afinidad por el sistema nervioso autónomo, lo que también la hace particularmente eficaz en el tratamiento de trastornos como la sialorrea y la hiperhidrosis. Otra diferencia significativa es el dolor asociado con las inyecciones de BoNT-B que tienden a ser más dolorosas en comparación con las de BoNT-A debido a su pH más bajo, lo que puede generar molestias adicionales en los pacientes durante el procedimiento.

En cuanto a la dosis, las dosis necesarias de BoNT-B son generalmente más elevadas que las de BoNT-A para lograr efectos clínicos comparables. Por ejemplo, la relación de dosis entre BoNT-A y BoNT-B puede variar entre 1:40 y 1:50 en trastornos musculares. Sin embargo, en trastornos autonómicos como la sialorrea, la relación de dosis es menor, alrededor de 1:25-1:30 (Tabla 3) (24).

Características	BoNT-A	BoNT-B
Duración de los efectos	3-4 meses	2-3 meses
Dosis relativa	Menor dosis requerida	Mayor dosis requerida
Efectos secundarios	Menos frecuentes	Más frecuentes
Dolor en la inyección	Menor dolor	Más dolor
Uso en sialorrea	eficaz	Más eficaz
Resistencia a la toxina	Puede perder efectividad con el tiempo	Opción preferida en pacientes resistentes a BoNT-A
Aplicaciones comunes	Distonía cervical, blefaroespasmos, espasticidad	Distonía cervical, sialorrea

Tabla 3. Comparación entre la BoNT-A y BoNT-B (24)

5. DISCUSIÓN

La aplicación de la BoNT en el tratamiento de la EP ha demostrado ser una herramienta valiosa, especialmente para manejar síntomas que no responden bien a los tratamientos farmacológicos tradicionales. En este trabajo, se ha revisado cómo la BoNT, en especial la BoNT-A, puede aliviar síntomas motores como el temblor y la distonía, así como mejorar ciertos síntomas no motores, como la sialorrea, que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes. A continuación, se discutirán estos hallazgos y las implicaciones de la BoNT en cada uno de estos aspectos.

Los estudios revisados ofrecen una evidencia sólida de que la BoNT-A es efectiva en la reducción de síntomas motores en pacientes con EP, particularmente en el manejo del temblor y la distonía. Los ensayos clínicos muestran que la aplicación de BoNT-A en músculos específicos reduce de manera significativa la severidad del temblor, mejorando la funcionalidad de las manos sin afectar la fuerza muscular del paciente. Estos estudios destacan el potencial de la BoNT-A como una opción terapéutica eficaz y segura para el manejo del temblor en pacientes con EP, especialmente cuando se personaliza la dosificación y el sitio de inyección.

Esta eficacia es particularmente relevante, ya que el temblor parkinsoniano es uno de los síntomas motores más debilitantes, afectando tanto la independencia como la calidad de vida. La posibilidad de reducir el temblor mediante un tratamiento personalizado y mínimamente invasivo convierte a la BoNT en una alternativa atractiva frente a los tratamientos convencionales que pierden efectividad a largo plazo. No obstante, estos resultados dependen en gran medida de la dosificación y la localización de las inyecciones, subrayando la importancia de una administración precisa y adaptada a cada paciente.

Además del temblor, la BoNT-A ha demostrado efectividad en el manejo de la distonía, un síntoma motor que genera espasmos musculares y posturas anormales, afectando la marcha y la postura de los pacientes. Los estudios revisados indican que la administración de BoNT-A en músculos específicos de las extremidades, como los músculos del pie, reduce significativamente los espasmos y el dolor asociado a la distonía. Según los hallazgos de Ping y cols,

la inyección de BoNT-A en la musculatura adecuada no solo alivia la distonía, sino que también mejora la marcha y reduce el dolor sin causar efectos adversos graves. Este beneficio para los pacientes sugiere que la BoNT-A puede ser un tratamiento seguro y eficaz para aquellos con distonía relacionada con la EP, siempre que se adapte a las características y necesidades individuales del paciente.

En cuanto a los síntomas no motores, la BoNT también ha mostrado beneficios, especialmente en el tratamiento de la sialorrea, que afecta la calidad de vida y puede ser peligrosa para los pacientes debido al riesgo de asfixia. La sialorrea en la EP no se debe a una producción excesiva de saliva, sino a dificultades para tragar, lo cual genera una acumulación salival. La administración de BoNT en las glándulas salivales (particularmente las glándulas parótidas y submandibulares) ha demostrado reducir la producción de saliva de manera eficaz, lo cual es fundamental para aliviar esta condición. Estudios realizados por Tiigimae-Saar y Alvarado-Gutiérrez respaldan que la BoNT-A es efectiva en el tratamiento de la sialorrea, mejorando la calidad de vida de los pacientes sin provocar disfagia significativa u otros efectos secundarios graves. No obstante, dado que los efectos de la BoNT son temporales, se requieren aplicaciones periódicas, lo cual representa un desafío logístico y de adherencia tanto para los pacientes como para sus cuidadores.

La aplicación de BoNT-A no solo alivia síntomas específicos, sino que también tiene un impacto positivo en la calidad de vida general de los pacientes. Al disminuir el temblor, la distonía y la sialorrea, la BoNT-A ayuda a los pacientes a recuperar funcionalidad y autonomía, contribuyendo así a un mayor bienestar emocional y social. En los estudios revisados, los pacientes reportaron mejoras en sus actividades diarias y un aumento en su satisfacción general con el tratamiento. Sin embargo, el efecto de la BoNT en la calidad de vida depende del grado de los síntomas y la regularidad del tratamiento, por lo que es fundamental que el uso de BoNT-A se personalice y se monitorice adecuadamente para maximizar los beneficios.

La seguridad de la BoNT es un aspecto crucial en su aplicación en la EP. En general, los estudios revisados indican que la BoNT es bien tolerada y presenta efectos secundarios mínimos cuando se administra con las dosis y técnicas adecuadas. Los efectos secundarios más comunes son leves y transitorios, como la debilidad muscular localizada y la sequedad de boca, y suelen resolverse sin necesidad de intervención adicional. No obstante, en casos de sialorrea, algunos pacientes han experimentado disfagia leve como efecto secundario, especialmente cuando la reducción de saliva es excesiva. Estos hallazgos subrayan la necesidad de realizar el tratamiento en entornos especializados, donde los profesionales pueden ajustar la dosis y la ubicación de las inyecciones para minimizar estos riesgos.

La necesidad de personalizar la dosificación y la frecuencia de la BoNT es clave para maximizar su efectividad y minimizar los efectos adversos. Como se observa en el estudio de Samotus y cols, el uso de métodos de dosificación basados en análisis cinemáticos ha demostrado mejorar la precisión y efectividad del tratamiento, permitiendo reducir el temblor sin causar debilidad. En el tratamiento de la distonía del pie, se ha visto que algunos pacientes requieren dosis más altas para obtener resultados clínicos satisfactorios, lo que sugiere que el ajuste de dosis debe realizarse caso por caso. Además, la temporalidad de los efectos de la BoNT implica la necesidad de inyecciones repetidas, lo cual puede afectar la adherencia del paciente al tratamiento y requiere recursos médicos de seguimiento.

En la comparación entre BoNT-A y BoNT-B, los estudios muestran que ambos serotipos son efectivos, aunque presentan diferencias en términos de duración y efectos secundarios. La BoNT-A se asocia con una mayor duración de sus efectos, lo cual reduce la frecuencia de las inyecciones, además de presentar menos efectos secundarios autonómicos como la xerostomía y la disfagia. Por otro lado, la BoNT-B es una alternativa eficaz en pacientes que desarrollan resistencia a la BoNT-A debido a la formación de anticuerpos, aunque su duración es más breve y suele tener una mayor incidencia de efectos adversos autonómicos. Esto implica que, para la mayoría de los pacientes con

EP, la BoNT-A representa la opción preferida, mientras que la BoNT-B puede reservarse como una opción secundaria en casos de resistencia.

El posible efecto neuroprotector de la BoNT es un área de interés creciente en la investigación de la EP. Aunque la BoNT se utiliza principalmente para el manejo sintomático, algunos estudios sugieren que podría tener un impacto en la progresión de la EP, actuando sobre la neurotransmisión y ofreciendo un efecto protector en las neuronas afectadas. La confirmación de este potencial podría transformar la BoNT en un tratamiento no solo sintomático, sino también modificador de la enfermedad. No obstante, esta hipótesis necesita ser validada en estudios clínicos futuros que investiguen el efecto de la BoNT a largo plazo en la progresión de la EP.

La BoNT-A se presenta como una herramienta terapéutica efectiva y segura para el manejo de los síntomas motores y no motores de la EP, mejorando tanto la funcionalidad como la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, el éxito de este tratamiento depende de una administración precisa, una personalización de la dosis y un seguimiento constante por parte de profesionales especializados. Las investigaciones futuras podrían arrojar luz sobre nuevos usos terapéuticos y posibles efectos neuroprotectores de la BoNT, lo que expandiría su rol en el tratamiento integral de la EP.

6. CONCLUSIONES

1. La BoNT-A es eficaz en reducir síntomas motores como el temblor y la distonía en la EP.
2. La BoNT mejora la sialorrea, aliviando un síntoma no motor importante que afecta la calidad de vida.
3. La aplicación de BoNT permite a los pacientes mayor autonomía y bienestar en su vida diaria.
4. La BoNT es generalmente segura y bien tolerada, con efectos secundarios leves y temporales.
5. La dosis y el sitio de aplicación de la BoNT deben adaptarse a cada paciente para optimizar los resultados.
6. La BoNT requiere aplicaciones periódicas y algunos pacientes pueden desarrollar resistencia inmunológica.
7. La BoNT-A ofrece efectos más duraderos y menos efectos secundarios que la BoNT-B, siendo generalmente preferida.
8. Existe una posible capacidad neuroprotectora de la BoNT, aunque aún falta confirmación.
9. La BoNT puede ser una herramienta clave en el manejo integral de la EP.
10. Se necesitan más estudios sobre sus efectos a largo plazo y posibles beneficios neuroprotectores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*.;36(1):1-12. 10.1016/j.cger.2019.08.002.
2. Antony PMA, Diederich NJ, Krüger R, Balling R. The hallmarks of Parkinson's disease. *The FEBS Journal*.;280(23):5981-93.
3. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*.;124(8):901-5.
4. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. Brundin P, Langston JW, Bloem BR, editores. *JPD*.;8(s1):S3-8.
5. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine*.;132(7):802-7.
6. Pérez-Pérez H, Rubio C, Pozuelo MR, Revert C, Hardisson A. Botulismo y toxina botulínica. *Revista de Toxicología*. 2003;20(1).
7. Tsui JK. Botulinum toxin as a therapeutic agent. *Pharmacol Ther*. 1996;72(1):13-24.
8. Cecilia Cortés-Monroy H, Soledad Soza B. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. *Revista Médica Clínica Las Condes*.;25(2):225-36.
9. Chen S. Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments. *Toxins*.;4(10):913-39.
10. Grippe T, Chen R. Botulinum toxin in the management of parkinsonian disorders. *Toxicon*; 232:107209.
11. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. Witkin JM, editor. *Pharmacol Rev*.;69(2):200-35.
12. Samotus O, Lee J, Jog M. Long-term tremor therapy for Parkinson and essential tremor with sensor-guided botulinum toxin type A injections. Fasano A, editor. *PLoS ONE*.;12(6):e0178670.
13. Jabbari B, Comtesse SM. Botulinum Toxin Treatment of Motor Disorders in Parkinson Disease—A Systematic Review. *Toxins*.;15(2):81.
14. Ni P, Xu Y ying, Wang L na, Cao J qian, Luo W feng, Zhang Q lin, et al. Evaluation of therapeutic benefits of botulinum toxin for foot dystonia associated with Parkinson's disease. *Toxicon* ;238:107587.

15. Rieu I, Degos B, Castelnovo G, Vial C, Durand E, Pereira B, et al. Incobotulinum toxin A in Parkinson's disease with foot dystonia: A double blind randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord.*;46:9-15.
16. Egevad G, Petkova VY, Vilholm OJ. Sialorrhea in Patients with Parkinson's Disease: Safety and Administration of Botulinum Neurotoxin. *Journal of Parkinson's Disease.* 2014;4(3):321-6.
17. Tiigimäe-Saar J, Tamme T, Rosenthal M, Kadastik-Eerme L, Taba P. Saliva changes in Parkinson's disease patients after injection of Botulinum neurotoxin type A. *Neurol Sci.*;39(5):871-7.
18. Samotus O, Lee J, Jog M. Standardized algorithm for muscle selection and dosing of botulinum toxin for Parkinson tremor using kinematic analysis. *Ther Adv Neurol Disord.*;13:175628642095408.
19. Kreisler A, Bouchain B, Defebvre L, Krystkowiak P. Treatment with Botulinum Neurotoxin Improves Activities of Daily Living and Quality of Life in Patients with Upper Limb Tremor. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements.*;9(0).
20. Yang CL, Huang JP, Tan YC, Wang TT, Zhang H, Qu Y. The effectiveness and safety of botulinum toxin injections for the treatment of sialorrhea with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol.*;24(1):52.
21. Alvarado-Gutiérrez AY, Hernández-Franco J, Sánchez-Villavicencio I. Toxina botulínica tipo A en el tratamiento de sialorrea en pacientes con enfermedad de Parkinson. 2015;
22. Samotus O, Lee J, Jog M. Developing a Consistent, Reproducible Botulinum Toxin Type A Dosing Method for Upper Limb Tremor by Kinematic Analysis. *Toxins.*;13(4):264.
23. Grippe T, Consky E, Chen R. Botulinum Toxin A in Parkinson's Disease With Foot Dystonia: Safety Report of High Dosages and Use of Stimulation Technique. *Toxicon.*;237:107404.
24. Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, Ialongo T, Ricciardi L. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon.*;107:77-84.