X

INTOXICACIÓN POR LA TOXINA BOTULÍNICA

Prof. Dr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ Universidad Complutense



INTOXICACIÓN POR LA TOXINA BOTULÍNICA

Prof. Dr. D. GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

El botulismo es una intoxicación producida por la toxina del *Clostridium* botulinum y que cursa con síntomas de encefalomielitis, meningitis cerebroespinal o parálisis bulbar, con manifestaciones de orden parapléjico comunes a diferentes procesos microbianos o víricos.

El botulismo, tanto en los animales como en el hombre, se produce generalmente por ingestión de alguno de los ocho tipos de neurotoxina, preformada en los alimentos, que puede fabricar *C. Botulinum* en condiciones anaerobias.

Existen otras formas de botulismo, muy poco frecuentes, en comparación con los brotes de origen alimentario tales como el botulismo infantil y el botulismo por heridas contaminadas, cuya patogenia guarda estrecha semejanza con el tétanos.

Historia

El germen, *C. Botulinum*, fue aislado por Van Emergen, en Bélgica, en 1896, de un jamón conservado por salazón, que había originado un importante brote tóxico. El microorganismo se halló también en el bazo de un enfermo fallecido y fue denominado *Bacillus botulinus*. El término botulismo deriva de la voz latina "botulus" que significa embutido.

En las primeras décadas del siglo actual, se describieron numerosos brotes de botulismo humano tanto en Europa Central como en USA y a partir de 1917, debido a la aportación de Graham y su escuela en Norteamérica, cobra gran interés el botulismo animal.

Hoy en día, los embutidos y conservas cárnicas representan una fracción muy pequeña en los casos de botulismo a nivel mundial predominando los vegetales y pescado, con sus conservas, como causa primaria de botulismo.

El término botulismo se mantiene, sin embargo, por razones históricas y un siglo de uso.

Etiología

El agente productor del botulismo es realmente una neurotoxina de gran capacidad tóxica calificada como el veneno orgánico más potente de la naturaleza. Esta substancia es producida únicamente por *C. Botulinum*, microorganismo esporulado y baciliforme, aunque recientemente se han encontrado otros clostridios que pueden sintetizar pequeñas cantidades, como algunas estirpes de *C. Botyricum* y *C. Baratii*.

La toxina botulínica solamente se forma en determinadas condiciones de anaerobiosis y *C. Botulinum*, por tanto, no es la causa primaria y directa de la enfermedad.

Existen ocho tipos de toxina botulínica basados en la especificidad antigénica que se denominan de la A a la G, con dos subtipos (a y b) en el tipo C que es el causante del botulismo animal. Las toxinas son estructuralmente similares y tienen el mismo efecto biológico a pesar de sus diferencias serológicas.

Clásicamente y en base a propiedades fisiológicas, como capacidad proteolítica, resistencia térmica y temperatura de crecimiento se han venido considerando 4 grupos diferentes de estirpes de *C. Botulinum*.

Esta clasificación va de acuerdo con los resultados de los estudios de homología de ADN.

El grupo I está formado por cepas proteolíticas, productoras de esporos de elevada resistencia térmica y una temperatura mínima de crecimiento a 10°C.

Este grupo incluye las estirpes del tipo A de toxina, todas proteolíticas, así como las proteolíticas pertenecientes a los tipos B y F.

El grupo II, incluye las variantes no proteolíticas, productoras de esporos de escasa resistencia térmica y capaces de crecer a temperaturas de refrigeración, es decir, todas las estirpes del tipo E, no proteolíticas y las no proteolíticas de los tipos B y F.

El grupo III incluye los tipos C y D, con cepas no proteolíticas, no implicadas en casos de botulismo humano y sí de botulismo en animales.

El grupo IV incluye los aislados de C. Botulinum pertenecientes al tipo G.

Los factores que afectan al crecimiento y a la producción de toxina, tales como temperatura, pH, NaCl, actividad de agua (a_w), atmósfera y potencial redox (Eh), nitritos, competición por bacterias lácticas han sido extensamente estudiados a fin de preservar a los alimentos de la presencia de la temida toxina botulínica.

De la misma manera se conocen los valores de resistencia térmica de los esporos. Puede decirse que mientras que las curvas de destrucción térmica para el proceso de pasterización, así como los parámetros D y Z, se calculan

tomando como objetivo la destrucción del *Mycobacterium_tuberculosis* en el caso de la esterilización estos valores fueron determinados para garantizar la destrucción de los esporos de *C. Botulinum*.

Botulismo animal

Debieron transcurrir dos décadas desde el hallazgo de Van Emergen en Bélgica hasta los trabajos de Graham y colaboradores en USA, en 1917, quienes precisaron que el llamado envenenamiento por forraje en los équidos, se cursaba con una sintomatología de meningitis cerebroespinal o encefalomielitis se debía a la toxina tipo C de *C. Botulinum* y este tipo originaba también el "síndrome de cuello flácido" en las aves.

Posteriormente en 1926 Theiler y colaboradores en África del Sur identifican el tipo D de toxina botulínica en una estirpe de *Clostridium* aislado en un caso de enfermedad vacuna denominada *lamziekte* en lengua aborigen.

Esta enfermedad bovina es conocida también en otros países como Australia y de América del Sur con el nombre de parálisis bulbar o parálisis bovina.

En España, se hicieron antiguos diagnósticos de paraplejia infecciosa en las décadas de los 20 y 30, por García Izcara, en Jódar (Jaén) y Ruiz Martínez en Yepes y Noblejas (Toledo) pero este proceso, descrito por Nocard y Comeny, a finales del siglo anterior, ha desaparecido como entidad nosogénica, a favor de otros procesos de sintomatología similar como encefalomielitis y botulismo, entre otras enfermedades.

Ya en las décadas de los 40 y 50 los Profesores Sánchez Botija y Blanco Loizelier diagnosticaron focos de botulismo equino en Torreblascopedro (Jaén) y otros diferentes puntos de España producido por la toxina del tipo C de C. Botulinum y señalan la posibilidad de que los diagnósticos realizados por García Izcara y Ruiz Martínez como paraplejia infecciosa equina o paraparesia enzoótica fuesen en realidad casos de botulismo, si bien otros investigadores se inclinaban por la posibilidad de encefalomielitis equina, enfermedad desconocida realmente en la Península Ibérica.

La susceptibilidad por especies es debida a dos causas: una sería el diferente mecanismo de absorción en el tracto gastrointestinal según el tipo antigénico y la especie animal. Otra la presencia de receptores específicos (tabla 1).

El botulismo de las aves ha sido diagnosticado por nosotros, en colaboración con el Profesor Nadal Fábregas en 1971, en el coto de Doñana. Afectaba principalmente a las espátulas y era producido por el tipo C de toxina botulínica. Posteriormente en los años 80 se repitió el brote tóxico en dicha reserva de fauna salvaje.

Botulismo humano

Existen, al menos, 4 entidades clínicas bien diferenciadas. La más importante es el botulismo de origen alimentario, producido por la ingestión de alimentos contaminados con neurotoxina botulítica preformada en el substrato.

El botulismo por contaminación de heridas con esporos de *C. Botulinum* que se multiplican "in situ" en una herida en que se den circunstancias de anaerobiosis es muy poco frecuente y en este tipo de contaminación tiene más éxito el *C. Tetani*, agente productor del tétanos.

El botulismo infantil se produce en niños menores de un año, que no han desarrollado completamente el proceso de colonización por la microflora entérica habitual.

En usencia de competición microbiana *C. Botulinum* puede colonizar el colon del infante y multiplicarse hasta alcanzar una densidad adecuada para elaborar la toxina y producir la enfermedad.

Este tipo de intoxicación no se conoció hasta 1976 y es ahora la forma más frecuente de botulismo humano en USA.

La cuarta categoría clínica incluye casos de origen desconocido y casos de adultos que asemejan al botulismo infantil.

La acción patógena del tipo G, germen típicamente telúrico, se desconoce si bien últimamente se le ha aislado de material de autopsia en personas que fallecieron de muerte súbita.

El período de incubación en el hombre es variable, oscilando desde 6 horas a 10 días. Los cuadros graves presentan un período de incubación inferior a 24 horas. El cuadro se caracteriza por la aparición de parálisis flácida simétrica y descendente. No hay fiebre y los síntomas son diplopia, fotofobia, disfonía, midriasis, mucosas secas. Hay debilidad muscular que puede originar parálisis respiratoria y muerte.

La incidencia del botulismo humano en España se expresa en las tablas 2, 3 y 4.

Patogenia

C. Botulinum produce ocho neurotoxinas inmunológicamente diferentes (A, B, Ca, Cb, D, E, F, G). Son toxinas primariamente intracelulares, se sintetizan en la fase exponencial de crecimiento bacteriano, se acumulan en el protoplasma y se liberan por lisis celular, principalmente, lo que no justifica la consideración clásica de exotoxina difusible y soluble. Se sintetizan como prototoxinas no tóxicas o escasamente tóxicas y se activan por enzimas

proteolíticas, bien endógenas para las estirpes proteolíticas (A, B, F) o exógenas como la tripsina digestica para las cepas no proteolíticas (C, D, E y G y algunas B y F).

El control genético de estas toxinas es diferente según el tipo. Las toxinas A, B, C, F y G están codificadas en el cromosoma bacteriano, en tanto que los tipos C y D son codificados por bacteriófagos lisogénicos.

Son toxinas termolábiles de carácter proteico, muy antigénicas y transformables en anatoxinas o toxoides por el formaldehído. Se destruyen a 100°C en cinco minutos, a 80°C en 30 minutos y en una hora a 70°C.

La toxina botulínica tiene un elevado peso molecular. La toxina progenitora, gran complejo que contiene varias proteínas además de la toxina, puede alcanzar un peso molecular de 900 kDa pero los fragmentos activos son de 150 kDa y constan de dos subunidades o cadenas A y B unidas por un puente disulfuro intracatenario y por fuerzas no covalentes. La cadena A es la ligera de 50 kDa y posee la función tóxica en tanto que la subunidad B es la pesada con 100 kDa y se fija en el gangliósido GD₁b de los receptores periféricos en las placas motoras en donde bloquea o inhibe la liberación de acetilcolina con lo que se altera la conducción en los nervios motores que origina una parálisis flácida.

Las pequeñas diferencias en las secuencias de aminoácidos explicarían por qué los serotipos A y B parecen reconocer receptores diferentes.

La región de fijación de la toxina se encuentra en la porción B, pesada, cerca del extremo carboxílico y una vez fijada se forma un canal que permite la penetración o interiorización de la cadena ligera A, para ejercer su acción tóxica.

Se ha demostrado que las neurotoxinas productoras del botulismo y tétanos, comparten una considerable similitud en las secuencias aminoacídicas e inducen anticuerpos que muestran reacciones cruzadas con las toxinas botulínica y tetánica.

¿Cómo pueden originar estas toxinas tan diferentes efectos, parálisis flácida en el botulismo y parálisis espástica en el tétanos?

Según Schiavo y colaboradores en el botulismo observamos parálisis flácida porque la toxina bloquea la transmisión del impulso nervioso periférico en la unión neuromuscular. En el tétanos, en cambio, se origina una parálisis espástica porque se inhibe el circuito nervioso espinal que asegura un adecuado equilibrio de la contracción muscular. Es una acción sobre el sistema nervioso central la que dispara el mecanismo de parálisis espástica.

La toxina botulínica del tipo A es la más tóxica y con mayor afinidad por el tejido nervioso y la DL_{50} es de 4'5x10⁻⁹ mg para el ratón y 10⁻⁸ g para el hombre (1 ngxkg), y que es la especie más sensible.

Se ha calculado teóricamente que con 250 g de toxina A se podría destruir la población mundial.

Usos médicos de la toxina botulínica

La toxina botulínica se ha usado desde hace varios años experimentalmente, para tratar espasmos musculares dolorosos de varios tipos, en cara, cuello y espalda.

Recientemente, la Administración Norteamericana para Medicamentos y Alimentos ha aprobado el uso de la toxina botulínica como terapia general de las distonias y representa la mejor terapia conocida, muy superior al tratamiento quirúrgico.

La toxina botulínica previene la transmisión del impulso nervioso y la inoculación de pequeñas cantidades en el área afectada produce una remisión temporal de los espasmos.

El único inconveniente es la necesidad de repetir las inyecciones periódicamente a medida que se produce la regeneración de las terminaciones nerviosas.

BIBLIOGRAFÍA

Chen. I. 1991. Toxin to rescue. Science news 139:42-43.

Dodds, K.L. 1992. *Clostridium botulinum* in the environment. In *Clostridium botulinum*: Ecology and Control in Food. Edit. A.H. Hauschild and K.L. Dodds. Marcel Dekker, New York.

Farber, J.M. 1991. Microbiological aspects of modified atmosphere packaging technology. J. Food. Prot. 54:58-68

Hatheway, C. 1990. Toxigenic clostridia. Clin. Microbiol. Rev. 3: 66-98 Huttner, W.B. 1993. Snappy Exocytotoxins Nature. 365:104-105

Kim., J. And Foegeding, P.M. 1992. Principles of control. In *Clostridium botulinum*: Ecology and Control in Foods. Edit. A.H. Hauschild and K.L. Dodds, Marcel Dekker, New York.

Partanello, T., Bargelloni, L., Rosetto, O., Schiavo, G. and Montecucco. Nature 364:581-582

Schaffner, W. 1985. *Clostridium botulinum*. In principles and Practice of Infectious Diseades. Edit. G.L. Mandell, R.G. Douglas and J.E. Bennet Wiley, New York.

Schantz, E. and Johnson, E. 1992 Properties and use of botulinum toxin and other medicinal neurotoxins in medicine. Microbiol. Rev. 56-80-99

Schiavo, G., Benfenati, F., Poulain, B., Rosetto, O., Poliverino, P., Dasgupta, B.R., and Motecucco. 1992. Tetanus and boulinum B neurotoxins block neurotransmiter release by proteolytic leavage of synaprobrevin. Nature 359-832-835

Tabla 1
BOTULISMO. SUSCEPTIBILIDAD ANIMAL

Especies	Susceptibilidad a	Tipos de Toxinas b	
Aves	++	<i>C</i> , E	
Bovina	+	C, D	
Canina	_	-	
Equina	++	B, C, E	
Felina	-	-	
Humana	+++	A, B, E, F	
Ovina	+	D	
Porcina	-	-	

 $^{^{\}rm a}$ La toxina botulínica es la más potente conocida. El hombre es la especie más sensible. DL_sn 10 $^{\rm a}$. $^{\rm b}$ Los tipos de toxina varían con la cepa y la localización geográfica.

Tabla 2 BROTES DE INFECCIONES E INTOXICACIONES DE ORIGEN ALIMENTARIO SEGÚN EL AGENTE IMPLICADO. ESPAÑA 1988 1

Agente	Brotes	% 29,07		
S. enteritidis	286			
S. Typhimurium	5	0,51		
Otras Salmonelas	5	0,51		
Salmonela sp	266	27,04		
Estafilococo	24	2,44		
Cl. perfringens	5	0,51		
Cl. botulinum	5	0,51		
E. Coli	6	0,61		
Brucela	4	0,41		
Campilobacter	1	0,11		
Tóxicos	2	0,21		
Sh. Sonnei	1	0,11		
Triquinosis	2	0,21		
Brotes múltiples	1	0,11		
Desconocido	371	37,71		
TOTAL	984	100		

^{1.} Tomadas del Boletín Microbiológico Semanal, Instituto Carlos III.

Tabla 3
Episodios de Botulismo según los alimentos implicados, España 1969-1989²

Alimento	Episodios	Porcentaje	
CONSERVAS	36	52,17	
De judías verdes	13	18,84	
De espárragos	6	8,70	
De pimientos	5	7,25	
De tomate	2	2,90	
De cardo	1	1,45	
De alcachofas	2	2,90	
De pera	1	1,45	
De aguja en aceite	1	1,45	
De guindilla	1	1,45	
De membrillo	1	1,45	
Sin especificar alimento	3	4,35	
JAMÓN O PALETILLA DE CERDO	18	26,09	
CERDO EN ACEITE	1	1,45	
LOMO EMBUCHADO	1	1,45	
DESCONOCIDO	13	18,85	
TOTAL	69	100	

^{2.} Tomadas del Boletín Microbiológico Semanal. Instituto Carlos III,

Tabla 4
Episodios de Botulismo en España. 1969-1988
Distribución por Comunidades Autónomas ³

Comunidad Autónoma	1969-73	1974-78	1979-83	1984-88	TOTAL
Andalucía	1	-	4	13	18
Aragón		,	2	4	6
Asturias	-	2	2	1	5
Castilla y León	1	_	-	7	8
Castilla-La Mancha	_	1	1	_	2
Cataluña		1	1	2	4
Extremadura			2	2	4
Galicia	-	2	_	-	2
Madrid	-	-	1	1	2
Murcia	_	_		1	1
Navarra	1	_	1	3 	2
País Vasco	2	_	1	2	5
Rioja	_	_	4		4
TOTAL	5	6	19	33	63

^{3.} Tomadas del Boletín Epidemiológico Semanal. Instituto Carlos III.

