Botulina: un veneno que cura

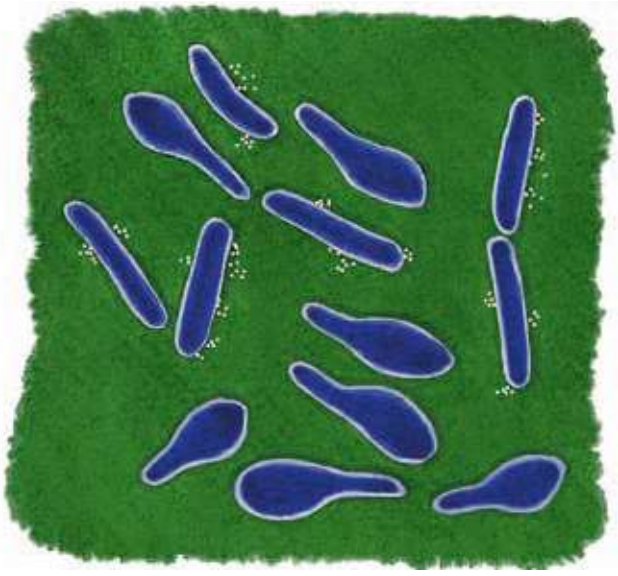
por RICARD GUERRERO *y* MERCÈ BERLANGA, *con ilustración de* CARLES PUCHE

«Todas las sustancias son venenos; no existe ninguna que no lo sea. La dosis diferencia un veneno de una medicina», escribe Paracelso. Un veneno es cualquier sustancia tóxica que provoca enfermedad, lesiones o la muerte en un ser vivo que ha estado en contacto con ella. Un veneno que proviene o es sintetizado por un microorganismo recibe el nombre de *toxina*. Se sabe que los microorganismos sintetizan toxinas para adquirir alimento, defenderse contra la predación, o invadir hospedadores potenciales. Lo más probable, sin embargo, es que también tengan otras funciones desconocidas importantes para la fisiología del organismo productor. Es evidente que las toxinas bacterianas evolucionaron mucho antes de la aparición de los organismos eucarióticos multicelulares, que constituyen actualmente la principal diana de acción de estas toxinas.

Los humanos han utilizado venenos y toxinas con diferentes finalidades, como cazar y defender el territorio (por ejemplo, con puntas de flecha impregnadas con curare, sustancia extraída de varias especies de la planta *Strychnos toxifera*), o eliminar gente de importancia pública, como Sócrates (con cicuta, la planta *Conium maculatum*) o Napoleón (con arsénico). No obstante, en algunos casos las toxinas se han utilizado también para el tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, el curare se ha utilizado para tratar convulsiones y espasmos, ya que bloquea la conducción nerviosa motora por inhibición de la captación de acetilcolina en las placas neurotransmisoras.

La toxina botulínica, o botulina, es una neurotoxina de la bacteria *Clostridium botulinum* que produce la enfermedad del botulismo. La botulina se liga a las terminaciones nerviosas colinérgicas y bloquea la liberación de acetilcolina (un neurotransmisor), lo que impide la estimulación de las fibras motoras. La enfermedad es consecuencia de la ingestión de esta toxina. La sintomatología clínica se caracteriza por parálisis de los nervios craneales (visión borrosa y doble, pupilas dilatadas, ptosis –párpados caídos–, dificultad en la ingestión y en el habla, boca y lengua seca), seguida por una parálisis muscular flácida descendiente que puede llegar a producir un fallo cardiorrespiratorio.

Las especies del género *Clostridium* son un grupo heterogéneo de bacterias grampositivas que tienen como características ser anaerobios estrictos (se inhiben y mueren en contacto con el oxígeno) y formar endosporas termorresistentes. Las bacterias patógenas del genéro *Clostridium* se encuentran en el suelo, en los sedimentos de aguas dulces o saladas y en el intestino de los animales, incluyendo los humanos. Se considera que el género engloba 120 especies, 35 de las cuales pueden causar enfermedad a humanos y otros animales. Las bacterias patógenas del genéro *Clostridium* se caracterizan por producir potentes toxinas extracelulares, que son las responsables de la sintomatología clínica. Según las enfermedades que producen se han distribuido en tres grupos: *Clostridium* neurotóxicos (que producen toxinas que afectan al sistema nervioso, como *Clostridium botulinum* y *C. tetani*), *Clostridium* enterotóxicos (que producen toxinas que afectan el tubo digestivo, como *C. perfringens* y *C. difficile*) y *Clostridium* histotóxicos (en que la necrosis se produce como consecuencia de una o varias toxinas en el lugar de la infección, como



C. perfringens). Sin embargo, además de las patógenas, otras especies son muy importantes desde el punto de vista ambiental e industrial. Las especies del género *Clostridium* se han utilizado para producir acetona, butanol, etanol, butirato, etc., enzimas (celulasas, amilasas, etc.), y en la degradación anaerobia de productos xenobióticos, como compuestos aromáticos y herbicidas.

En 1817, el médico y poeta alemán Justinus Kerner publicó la primera descripción clínica de una enfermedad paralizante en 230 pacientes, causada por la intoxicación producida por un alimento en mal estado. La denominó «botulismo» porque Kerner pensó, certeramente, que la causa de los síntomas eran las salchichas (*botulus* en latín) y que las alteradas contenían alguna sustancia tóxica. En 1895, Emile P. van Ermengem, colaborador de Robert Koch, aisló la bacteria anaerobia responsable de la enfermedad. Inicialmente, esta bacteria se denominó *Bacillus botulinus*, y posteriormente se le dio el nombre actual, *Clostridium botulinum* (*kloster*, en griego, significa "que tiene forma de huso").

Durante la Segunda Guerra Mundial, en 1943, la National Academy of Sciences de los Estados Unidos creó un laboratorio en Fort Detrick, en Frederick, Maryland, destinado a la investigación de armas biológicas, en especial de bacterias infecciosas peligrosas y sus toxinas que pudieran ser utilizadas como agentes de guerra biológica. En 1946, Edward Schantz consiguió purificar la toxina botulínica en grandes cantidades. En 1972, Richard Nixon firmó un tratado en el que el gobierno de EE UU se comprometía a acabar las investigaciones sobre armas biológicas. Fort Detrick cerró aquel mismo año.

En 1973, Alan Scott aplicó la toxina botulínica para el tratamiento no quirúrgico del estrabismo en primates y en 1981, en humanos. La utilización de la toxina botulínica incluye todas aquellas alteraciones que resultan de una hiperfunción o disfunción muscular, y tiene aplicación en muy variados campos terapéuticos: oftalmología, otorrinolaringología, neurología, gastroenterología, y para tratar desórdenes del tono muscular, aunque la aplicación más conocida es como tratamiento cosmético, especialmente facial. La aplicación de la toxina en tratamientos cosméticos la descubrió de forma accidental la doctora canadiense Jean Carruthers en 1987, cuando trataba una paciente de blefaroespasmo (cierre continuado involuntario de las párpados). Carruthers estaba inyectando la toxina a la paciente y, al aplicar el producto en la frente, notó que las arrugas de la piel desaparecían casi en su totalidad. En 2002, la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de los Estados Unidos aprobó la utilización con fines cosméticos, y en 2004, se permitió este uso en España.

«Podríamos aprovechar lo que los microorganismos han aprendido para hacernos enfermar y conseguir que hagan lo contrario: curarnos»

La limitación fundamental de la toxina botulínica es la duración del efecto terapéutico. El tratamiento de enfermedades crónicas requiere la repetición de los tratamientos cada tres meses toda la vida, lo que no solamente resulta molesto, sino que puede favorecer la aparición de resistencias. El futuro deseable de estas terapias pasa por la obtención de preparados con efectos más prolongados.

Los progresos hechos en las ciencias microbiológicas en los últimos treinta años, tanto en campos básicos como aplicados, han sido enormes. La investigación médica y farmacéutica está descubriendo a través de microorganismos nuevos fármacos y nuevos métodos de producirlos o optimizarlos, y también la utilización de microorganismos como tratamiento terapéutico de determinadas enfermedades, como los bacteriófagos o esporas de *Clostridium* para el tratamiento del cáncer. No olvidemos que los microorganismos están en la Tierra desde hace 3.800 millones de años, y han desarrollado muchas estrategias evolutivas. Los humanos hemos aparecido en la Tierra muy recientemente, y hace poco más de 150 años que hemos desarrollado estrategias para luchar con eficacia contra las enfermedades. Durante el siglo XXI podríamos aprovechar lo que han aprendido los microorganismos para hacernos enfermar para conseguir que hagan lo contrario: curarnos.

Ricard Guerrero. Miembro del Institut d'Estudis Catalans y director académico de la Barcelona Knowledge Hub de la Academia Europaea.

Mercè Berlanga. Departamento de Biología, Sanidad y Ambiente, Sección de Microbiología, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona.

Carles Puche. Ilustrador, Barcelona.