



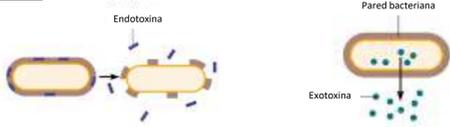
# ASPECTOS GENERALES Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA TOXINA BOTULÍNICA

TFG - FACULTAD DE FARMACIA - UCM

Lucía Aguiar Marina

## INTRODUCCIÓN

### BACTERIAS



	Endotoxinas	Exotoxinas
<b>Organismos productores</b>	Bacterias Gram +	Bacterias Gram + y Gram -
<b>Antigenicidad</b>	Elevada	Baja
<b>Forma de liberación</b>	Liberada tras lisis celular	Secretadas al exterior por la propia bacteria
<b>Tipo de respuesta</b>	Generalizada	Específica
<b>Estructura química</b>	Lipopolisacárido	Polipéptido
<b>Producción de toxoides</b>	No	Sí
<b>Estabilidad térmica</b>	Sí	No
<b>Toxicidad</b>	Moderada/Baja	Elevada

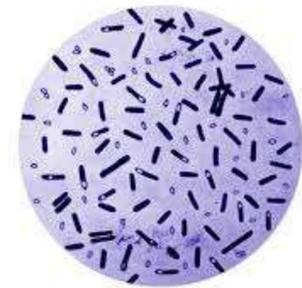
Toxinas citolíticas  
Superantígenos

Toxinas A-B

TOXINA BOTULÍNICA  
(neurotoxina)

BOTULISMO

*Clostridium botulinum*



- Bacilo Gram +
- Anaerobio estricto
- Esporulado
- Acapsulado
- Móvil

### ¿ QUÉ ES?

- Enfermedad causada por la acción en nuestro organismo de la TB.
- Supone una **parálisis progresiva descendente** de inicio en los nervios craneales y posterior extensión a las extremidades
- En la actualidad está muy controlado, pero dio lugar a **epidemias** en los siglos XIX y XX<sup>(1)</sup>

### TIPOS

- **Botulismo alimentario** → ingesta de la toxina en alimentos contaminados con ésta.
- **Botulismo de las heridas** → heridas infectadas por *C. botulinum*, que va a producir la toxina "in situ".
- **Botulismo infantil** → proliferación de la bacteria y la producción de toxina en el intestino de niños de entre 2 y 8 meses de edad.
- **Botulismo indeterminado** → casos que no pertenecen a los 3 anteriores. Causa desconocida<sup>(2)</sup>

### SINTOMATOLOGÍA

Produce efectos como disartria, disfagia o diplopía, aunque la principal causa de muerte asociada a ésta suele ser la **parada respiratoria**.

### TRATAMIENTO

- Administración de la **antitoxina botulínica** con la mayor brevedad posible.
- A veces es necesario **soporte respiratorio**<sup>(3)</sup>

## OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo consistirá en profundizar en los siguientes aspectos relativos a la toxina botulínica:

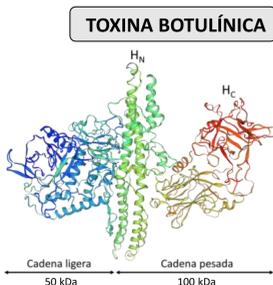
- Estructura
- Mecanismo de acción neurotóxica
- Principales aplicaciones terapéuticas actuales

## METODOLOGÍA

Para la realización de éste trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica acerca de la toxina de interés y aspectos relacionados con ella, tanto en inglés como en español en:

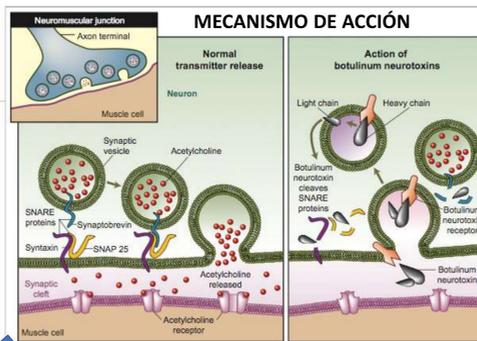
- soporte virtual → Bases de datos como PubMed o Google Scholar
- soporte físico → Páginas oficiales como las de AEMPS, FDA o AECOSAN
- soporte físico → Diversos libros de microbiología

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



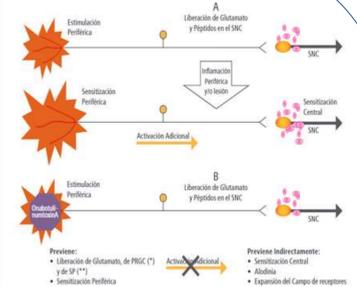
**Neurotoxina**: actúa fundamentalmente sobre el sistema nervioso

Inhibiendo la liberación de acetilcolina en el espacio presináptico del SN periférico



### MECANISMO ANTINOCCEPTIVO

TB también es capaz de inhibir la liberación de otras sustancias que utilizan el mismo mecanismo de secreción que la acetilcolina. Éste va a ser el caso de algunos **mediadores de la inflamación** como el **glutamato**, la **sustancia P** o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (**PRGC**), lo que evitará la sensibilización central, dando lugar a una mejora en la sintomatología del dolor<sup>(4)</sup>



### APLICACIONES TERAPÉUTICAS<sup>(5)</sup>

- Blefaroespasmos**
  - Distonía focal que cursa con el cierre involuntario de los ojos debido a una contracción sostenida, involuntaria y espasmódica de los músculos orbiculares
  - Inyección de TB → disminución de los síntomas en 70-90% de pacientes.
- Espasmo hemifacial**
  - Trastorno crónico del movimiento no perteneciente a las distonías
  - Sintomatología similar a blefaroespasmos
- Espasticidad tras ACV (accidente cardiovascular)**
  - Una de las secuelas más comunes tras ACV
  - Da lugar a problemas motores, dolor y complicaciones secundarias
  - Puede darse en los miembros superiores o en los inferiores
  - TB supone una opción terapéutica en caso de fracaso de la terapia farmacológica con miorrelajantes
- Espasticidad en niños con parálisis cerebral**
  - Alteraciones posturales y del movimiento, causadas por un daño producido sobre el cerebro en desarrollo en la época fetal o durante los primeros años de vida
  - TB, como opción para minimizar la aparición de dichas contracciones espásticas
- Tortícolis espasmódica/distonía cervical<sup>(6)</sup>**
  - Causa: contracción involuntaria y sostenida de determinados músculos del cuello y de los hombros
  - Consecuencia: posturas anómalas, repetidos movimientos de torsión y dolor
  - La aplicación de TB tipo A ha demostrado ser más eficaz que el uso de medicación → mejora en un 50% de los casos.
- Vejiga hiperactiva idiopática e hiperactividad neurógena del detrusor**
  - Contracciones involuntarias en el músculo vesical durante la fase de llenado
  - ↑ frecuencia miccional y urgencia miccional
  - TB: tratamiento de 2ª elección tras antimuscarínicos.
- Estrabismo**
  - Primer uso terapéutico dado a la TB
  - Posible causa: incremento de tono de alguno de los músculos que controlan el movimiento ocular
  - Consecuencia: fallo a la hora de alinear y enfocar los dos ojos a un mismo sitio.
  - Inyección de toxina → relajación del músculo → correcta alineación y visión
- Hiperhidrosis**
  - Producción y liberación de secreciones de forma descontrolada por parte de las glándulas sudoríparas
  - TB va a bloquear las terminaciones nerviosas responsables de la estimulación de las glándulas sudoríparas
- Migraña crónica**
  - Aparición recurrente de fuertes cefaleas. Pueden ir acompañadas de: fotofobia, mareos, náuseas, vómitos o debilidad
  - TB constituye un tratamiento preventivo
- Uso estético**
  - Tratamiento de líneas glabellares, del canto lateral, de la frente, y líneas verticales del entrecejo, en adultos menores de 65 años, cuando la severidad de éstas supone un fuerte impacto psicológico para el paciente

Principalmente: tratamiento de enfermedades que cursan con espasticidad muscular

### Otras aplicaciones

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

- Por el **método de aplicación**: dolor, inflamación, edema, prurito... en la zona de aplicación.
- Por la acción de la **toxina** → **Leves**: difusión local de la toxina a partir del punto de inyección → Debilidad muscular
- Graves**: raramente → insuficiencia respiratoria, síndrome pseudo-gripal, hipersensibilidad, disfagia o neumonía por aspiración

## CONCLUSIONES

- TB es una **potente neurotoxina** capaz de inhibir la liberación presináptica de acetilcolina, produciendo una parálisis flácida generalizada e incluso la muerte del paciente.
- El uso en bajas dosis de TB constituye hoy en día una **terapia segura y eficaz** para numerosas enfermedades.
- La unión de la toxina al receptor colinérgico va a ser permanente, por lo que su acción terapéutica se mantendrá durante un plazo aproximado de **3 meses**.
- Principalmente, va a ser utilizada para tratar enfermedades que cursan con **espasmos musculares**, aunque también va a contar con otras aplicaciones como el tratamiento del estrabismo, la vejiga hiperactiva, la hiperhidrosis o la prevención de migrañas, aparte de su uso en estética.
- La **baja tasa de efectos adversos** y su reducida gravedad, junto con la **elevada eficacia** del tratamiento, harán de la TB un medicamento eficiente.
- Se trata de una molécula potencialmente peligrosa, por lo que su administración deberá llevarse a cabo en un entorno adecuado y por personal cualificado, quedando restringido su uso al **ámbito hospitalario**.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rivas, C., & Mota, M. (2006). Bacterias anaerobias. *U. d. República., Temas de Bacteriología y Virología Médica*, 356-357.
- Tornese, M., Rossi, M. L., Coca, F., Cricelli, C., & Troncoso, A. (2008). Epidemiología y factores de riesgo asociados al botulismo de los alimentos y al botulismo infantil: ¿Dónde y cuándo? *Revista chilena de infectología*, 25(1), 22-27.
- Pérez Pérez, H., Rubio, C., Pozuelo, M. R., Revert, C., & Hardisson, A. (2003). Botulismo y toxina botulínica. *Revista de Toxicología*, 20(1)
- Cecilia Cortés-Monroy, Dra H, and Dra B Soledad Soza. (2014) 25 Rev. Med. Clin. Condes usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación.
- Carruthers. A & Carruthers. J. (2018). Toxina botulínica. Barcelona: Elsevier, 2-12.
- Ceballos-Baumann, A. O. (2001). Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Journal of neurology*, 248(1), 114-120.
- Sugiyama, Hiroshi (1980). *Clostridium botulinum neurotoxin*. Microbiological reviews, 44(3), 419.