

REVISIONES

Botulismo en Terapia Intensiva

ELEONORA CUNTO, PABLO SAÚL, VIVIANA CHEDIACK, CECILIA DOMÍNGUEZ, ALBERTO CREMONA, ANALÍA DE CRISTÓFANO, CECILIA PEREYRA, EDUARDO SERRA, JUAN VIDELA, MARÍA MONTSERRAT LLORIA, PAULA JUÁREZ, ANA L. GONZÁLEZ, MÓNICA LARES, VICTORIA SÁNCHEZ, SOLEDAD ARESO, WANDA CORNISTEIN, MIRIAM BLANCO, CARINA BALASINI, JAVIER FARINA

Comité de Infectología Crítica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

Correspondencia:

Dra. Eleonora Cunto
eleonora1958@hotmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Botulismo
- *Clostridium*
- Diagnóstico
- Tratamiento

Key words

- Botulism
- *Clostridium*
- Diagnosis
- Treatment

Resumen

El botulismo es una enfermedad neuroparalítica, descendente y simétrica. Rara y potencialmente mortal, causada por neurotoxinas producidas por *Clostridium botulinum* e infrecuentemente por otros *Clostridium*. La toxina bloquea, de forma irreversible, la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. La vigilancia epidemiológica es fundamental para implementar medidas de prevención y control, así como para el tratamiento precoz de los casos sospechosos, la identificación del agente y la planificación de las intervenciones.

Expertos de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva acordaron realizar una actualización sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del botulismo. Se analizó la bibliografía publicada en los últimos años, especialmente aquella de gran relevancia sobre el tema. El objetivo es transmitir herramientas básicas de optimización en el diagnóstico según criterios clínicos y del laboratorio especializado, orientación en el tratamiento y promover un precoz reconocimiento.

Abstract

Botulism is a neuroparalytic descending and symmetric disease. It is a rare and potentially fatal condition caused by neurotoxins produced by *Clostridium botulinum* and infrequently by other *Clostridium*. The toxin irreversibly blocks the release of acetylcholine at the neuromuscular junction. Epidemiological surveillance is essential to implement prevention and control measures, as well as for the early treatment of suspected cases, agent identification, and the planning of the interventions.

Experts from the Sociedad Argentina de Terapia Intensiva agreed to update on diagnosis, treatment and prevention of botulism. We analyzed the literature published in recent years, especially that of great relevance in the subject. The objective is to transmit basic diagnostic optimization tools based on clinical criteria and specialized laboratory, orientation in the treatment and promoting early recognition.

Introducción

El botulismo es una enfermedad neuromuscular rara y potencialmente mortal causada por las neurotoxinas producidas por *Clostridium botulinum* e infrecuentemente por algunas cepas de *Clostridium butyricum* tipo E y *Clostridium baratii* tipo F. De los siete tipos de toxina botulínica (posteriormente se descubrió una toxina nueva [tipo H], es un híbrido de los tipos A y F55), la enfermedad humana se suele asociar con los tipos A, B o E y, rara vez, con el tipo F. Los tipos C y D afectan principalmente a los animales; el tipo G no causa enfermedad conocida. Las neurotoxinas del botulismo (NTBo) se encuentran entre las toxinas más potentes conocidas, con tan poco como de 30 a 100 ng son potencialmente fatales.¹ Por ello, han llamado la atención, en los últimos años, en términos de armas biológicas.²

El rápido diagnóstico y la administración oportuna de la antitoxina específica reducen su letalidad a menos del 10%. La vigilancia es necesaria, entonces, para el tratamiento temprano de los casos, la detección de casos secundarios, la identificación de la fuente y la planificación de las intervenciones.

Microbiología, toxinas y patogenia

C. botulinum es un bacilo grampositivo, estrictamente anaerobio, que resiste las duras condiciones ambientales. Se encuentra en el polvo, el suelo, el sedimento acuático y, a veces, en el intestino de animales y humanos. *C. botulinum* produce toxina en un medio anaerobio, con bajo contenido de sal y azúcar, y una temperatura de 4-121°C.³

C. botulinum es una designación taxonómica para tres grupos de bacterias formadoras de esporas anaerobias que comparten la característica común de producir una o más NTBo, tienen modos de acción iguales, pero secuencias genéticas muy diversas.⁴ Además, se han aislado ciertas cepas de *Clostridium*

argentinense, *Clostridium baratii* y *Clostridium butyricum* que producen NTBo.⁵⁻⁷

Los clostridios productores de neurotoxinas son genéticamente diversos^{4,8} y se organizan en seis clados (Grupos I-VI) que, también, contienen especies no neurotoxigénicas (Tabla 1).

Las designaciones de grupo describen las diferencias en la especie, y este nivel de diversidad también es evidente en las neurotoxinas. Múltiples publicaciones han informado sobre la variación en las secuencias de nucleótidos y proteínas correspondientes dentro de la toxina. Las variantes o subtipos genéticos dentro de cada serotipo reciben generalmente designaciones numéricas según el tipo de toxina, por ejemplo, NTBo A1 o NTBo A2, donde las proteínas de la toxina difieren en un 10%. Hay cepas bivalentes que producen dos toxinas, como Ab, Af, Ba, Bf, con la letra mayúscula que designa la toxina producida en mayores cantidades.¹⁰

El botulismo es causado por los efectos de la toxina botulínica presente en la circulación después de su absorción (herida u otras superficies mucosas). La toxina botulínica es considerada la neurotoxina más potente conocida. La dosis letal estimada para humanos, extrapolada de estudios en primates, es de 0,09 a 0,15 mg por vía intravenosa, de 0,80 a 0,90 mg por inhalación, y de 70 mg por vía oral. La notable toxicidad de la toxina botulínica ha captado la atención como posible agente en el bioterrorismo y la guerra biológica. Las toxinas son grandes polipéptidos únicos de estructura similar que bloquean la transmisión de acetilcolina a través de la unión neuromuscular en el terminal de la neurona motora presináptica. Debido a su gran tamaño (150 kDa), no cruza la barrera hematoencefálica. La neurotoxina es lábil al calor y puede destruirse con la exposición a 80°C durante 30 minutos o a 100°C durante 5 minutos. Es producida por *C. botulinum* durante el crecimiento activo, que ocurre a temperaturas de 3°C a 48°C y pH de 4,8 a 8,5, y se libera durante la lisis bacteriana. La toxina es inestable a valores de pH superiores a 7. Bajo el estrés causado por entornos de crecimiento hostiles

TABLA 1
Clados de los clostridios (productores de neurotoxinas y no neurotoxigénicos)

Grupo I	<i>C. botulinum</i> productor de neurotoxinas botulínicas A, B y F <i>C. sporogenes</i> (no neurotoxigénico)
Grupo II	<i>C. botulinum</i> productor de neurotoxinas botulínicas B, E y F
Grupo III	<i>C. botulinum</i> productor de neurotoxinas botulínicas C o D <i>C. novyi</i> (no neurotoxigénico)
Grupo IV	<i>C. argentinense</i> ⁹ productor de neurotoxina botulínica G <i>C. subterminale</i>
Grupo V	<i>C. baratii</i> productor de neurotoxina botulínica F y no neurotoxigénico
Grupo VI	<i>C. butyricum</i> productor de neurotoxina botulínica E y no neurotoxigénico

(p. ej., pH, temperatura subóptima), *C. botulinum* forma esporas que resisten las medidas estándar de cocción y procesamiento de alimentos: pueden resistir la ebullición durante largos períodos de tiempo (100°C durante más de 5.5 horas), pero pueden destruirse a 116°C durante 10 minutos. Las esporas pueden germinar, crecer y liberar la potente neurotoxina en los alimentos, en condiciones anaerobias. Sin embargo, la combinación de las condiciones requeridas para la germinación de las esporas son, a saber: medio anaerobio, pH ácido, bajo contenido de sal y azúcar. Se han desarrollado modernas técnicas de enlatado industrial y recursos educativos para el enlatado seguro de alimentos en el hogar y la eliminación de las esporas de *C. botulinum*.¹¹

Las NTBo son proteínas grandes (150 kDa). Estructuralmente, consisten en una cadena ligera N-terminal (LC, 50 kDa), una metaloproteasa y una cadena pesada C-terminal (HC, 100 kDa). El HC consta de los siguientes dos dominios: la parte N-terminal (50 kDa) es el dominio de translocación que está involucrado en la liberación de LC en el citosol y la parte C-terminal que es el dominio de unión al receptor, crítico para la unión y endocitosis de NTBo en la neurona presináptica.

Ahora está bien establecido que la NTBo actúa principalmente inhibiendo la liberación de acetilcolina en el terminal presináptico. La regulación de la fusión de la vesícula sináptica con la membrana plasmática involucra un complejo de proteínas llamadas colectivamente SNARE o receptores SNAP: sinaptobrevina, syntaxina y SNAP25. La NTBo interfiere en la fusión normal, en cuatro pasos (Tabla 2):

LC de NTBo A y NTBo E escinden SNAP25.

LC de NTBo B, NTBo D, NTBo F y NTBo G escinde VAMP.

LC de NTBo C escinde tanto SNAP25 como syntaxina.

Esto lleva a la inhibición de la liberación de neurotransmisores y la consiguiente neuroparálisis.¹²

Epidemiología

En los Estados Unidos, de 2001 a 2015, se informaron 2223 casos de botulismo a los Centers for Di-

sease Control and Prevention; el botulismo infantil representó el 71% de los casos informados (promedio: 105 casos por año); el botulismo por heridas, el 15% (promedio: 22 casos por año); el botulismo transmitido por alimentos, el 13% (promedio: 19 casos por año) y el botulismo del adulto intestinal, el iatrogénico y el de causa desconocida representaron menos del 1% cada uno (promedio: menos de un caso por año).¹³

Botulismo infantil (del lactante)

Aunque el botulismo del lactante es la forma más común de botulismo, sigue siendo poco frecuente, con una incidencia promedio de 2,1 casos por 100.000 nacidos vivos, en los Estados Unidos, desde 1976 hasta 2006. De los 106 casos mundiales de botulismo infantil en los que se determinó una etiología, el 59% se vinculó a la ingestión de miel, el único factor de riesgo evitable para la afección. Se cree que otros casos se deben a la ingestión de esporas en el medio ambiente (p. ej., polvo). Debido a una mayor conciencia de la exposición a la miel como un factor de riesgo para el botulismo infantil, la tasa de casos atribuibles a la miel disminuyó del 39,7% en la década de 1970 al 4,7% a principios de la década del 2000.¹⁴

En la Argentina, según el SIVILA, en 2017, semana epidemiológica (SE) 50, hubo 17 casos confirmados.

Botulismo por alimentos

La refrigeración y la cocción inhiben el crecimiento de *Clostridium*, y la cocción inactiva la toxina y las esporas. El enlatado y la fermentación pueden proporcionar condiciones anaerobias para la germinación de las esporas de *C. botulinum*, al igual que el almacenamiento no refrigerado de alimentos en recipientes herméticos. En los Estados Unidos, de 1990 a 2000, se notificaron 263 casos de botulismo transmitido por alimentos, lo que arrojó una incidencia anual de 1 por cada 10 millones de habitantes. Alaska representó la mayoría de los casos (39%) a causa del consumo de aceite de focas y ballenas fermentada. En Canadá, de 1985 a 2005, las prácticas tradicionales de preparación de pescados y mariscos nativos representaron el 83,5% de los brotes de botulismo.

En los Estados Unidos, los alimentos caseros fueron la causa del 88% de los casos de botulismo trans-

TABLA 2
Pasos de la neurotoxina botulínica que interfiere en la fusión normal

Paso 1	Unión del carboxiterminal de cadena pesada a un receptor de la membrana presináptica
Paso 2	La NTBo luego se endocita dentro de las vesículas sinápticas
Paso 3	LC después de trasladarse a través de la membrana de la vesícula sináptica hacia el citosol, se libera de la cadena pesada por ruptura del enlace disulfuro entre cadenas
Paso 4	Las proteasas de zinc escinden las diferentes proteínas SNARE

mitido por alimentos en los que se identificó una causa, y el 69% de esos eventos se debió a alimentos enlatados en el hogar. Cinco se debieron a productos alimenticios comerciales, y dos, a brotes relacionados con restaurantes.

En la Argentina, según el SIVILA, en 2017 SE 50, hubo dos casos confirmados.

De los pocos países que reportan incidencia de botulismo por alimentos, se cree que la República de Georgia tiene la tasa más alta, con 879 casos entre 1980 y 2002 (incidencia anual promedio de 0,9 por 100.000 entre 1990 y 2002): las verduras conservadas en el hogar (80%) y el pescado ahumado (12%) provocaron la mayoría de los casos.¹⁵

Botulismo por heridas

Si bien la infección por botulismo puede complicar cualquier herida, casi todos los casos de botulismo en herida, en los Estados Unidos, ocurren en usuarios de drogas inyectables, particularmente en quienes se inyectan heroína de alquitrán negro por vía subcutánea.

Clasificación del botulismo

El botulismo se clasifica en seis formas clínicas (Tabla 3).

Botulismo del lactante

Es el tipo más común de botulismo, causado por la ingestión de esporas de *C. botulinum* que germinan en el tracto gastrointestinal y liberan toxina botulínica. El intestino del bebé puede ser más susceptible a la colonización debido a la flora intestinal inmadura. La mayoría de los casos corresponde al tipo A (83,4%), seguido del tipo B (10,7%) y el tipo E (0,9%).¹⁶

Botulismo por alimentos

El botulismo transmitido por los alimentos ocurre por la ingestión de alimentos contaminados con la toxina botulínica. Los tipos A (50%), E (37%) y B (10%) son las causas más comunes en los Estados Unidos, y el tipo E se presenta principalmente entre los nativos de Alaska. En la Argentina, la más frecuente es por

toxina A. Los brotes de botulismo transmitido por los alimentos tienen el potencial de ser una emergencia de salud pública, porque otras personas pueden comer los alimentos contaminados.¹⁷

Botulismo por heridas

Se produce por la infección de la herida por *C. botulinum* (más comúnmente los tipos A y B) o sus esporas. Ocurre con más frecuencia entre las personas que se inyectan drogas, pero también se ha observado en casos de lesiones traumáticas, como accidentes de motocicleta y cirugías.¹⁸

Botulismo intestinal del adulto

El botulismo por colonización intestinal en adultos (también conocido como botulismo en adultos de etiología desconocida, botulismo oculto y toxemia intestinal en adultos) es una variante rara de botulismo. Se cree que resulta de la colonización del intestino con *C. botulinum* (tipos A o B) o *Clostridium baratii* (tipo F) en pacientes con flora gastrointestinal alterada debido a enfermedad gastrointestinal, instrumentación o antibióticos recientes.^{19,20}

Botulismo iatrogénico

El botulismo iatrogénico ha sido raro en pacientes tratados con dosis inadecuadamente altas de toxina botulínica (los tipos A y B están disponibles comercialmente) e incluso más raramente en pacientes que reciben dosis apropiadas de toxina botulínica.²¹

Botulismo por bioterrorismo

La toxina botulínica también es un agente potencial del bioterrorismo, ya que se considera la toxina conocida más potente. Con una dosis letal de 0,7 a 0,9 mcg; 1 g de toxina tendría el poder de matar a más de 1 millón de personas si se disemina efectivamente. Hubo intentos fallidos de usar toxina botulínica en aerosol, en el Japón, por el culto Aum Shinrikyo (responsable de los ataques con gas sarín en el metro de Tokio, en 1995).

Manifestaciones clínicas

El síndrome mínimo de sospecha clínica puede ayudar al clínico en la presunción diagnóstica precoz (Tabla 4).

El botulismo se caracteriza por debilidad que afecta a los nervios craneales, las extremidades y la musculatura respiratoria. Las características clínicas se describen a continuación.

Botulismo del lactante

El botulismo del lactante debe considerarse en el diagnóstico diferencial del infante hipotónico. La mediana de la edad de presentación es de 4 meses. Los síntomas y signos comunes incluyen estreñimiento,

TABLA 3
Clasificación de botulismo

Botulismo del lactante
Botulismo por alimentos
Botulismo por heridas
Botulismo intestinal del adulto
Botulismo iatrogénico
Botulismo por bioterrorismo

TABLA 4
Síndrome mínimo de sospecha clínica

Parálisis flácida descendente simétrica bilateral
Parálisis de pares craneales bilateral
Parálisis secretoria
Afebril
Lúcido
Sin déficit sensitivo significativo

llanto y succión débil, reflejo nauseoso ausente o disminuido y ptosis, reflejos osteotendinosos preservados al comienzo. También puede haber midriasis, dificultad respiratoria y oftalmoplejía. Casi la mitad de los bebés requieren intubación, generalmente dentro del primer día de la presentación. La recuperación de los pacientes con botulismo infantil, por lo general, lleva de semanas a meses, y la mayoría se recupera por completo. La tasa de mortalidad en el mundo es del 1,1%.^{14,16}

Botulismo por alimentos

El botulismo transmitido por los alimentos se presenta como una parálisis descendente rápidamente progresiva que involucra a los nervios craneales que inervan los ojos y la musculatura bulbar seguida de las extremidades. Los síntomas neurológicos suelen ir acompañados de síntomas gastrointestinales. El período medio de incubación después de la exposición es de un día (rango de 0 a 12 días). La pentada clásica de síntomas y signos de botulismo incluye sequedad de boca, náuseas/vómitos, disfagia, diplopía y midriasis paralítica, aunque no es común observar la pentada completa (solo el 13% de los pacientes tenía las cinco características en una serie). Se detectaron tres o más características de la pentada en el 93% de las pacientes, en una serie de Alaska (73% tipo E), 72% y 68% de los pacientes en una serie de la República de Georgia (se presume que son predominantemente de tipo B). Los hallazgos individuales de la pentada clásica se presentaron como sigue en los estudios de casos de tipo A y B: disfagia (82-96%), sequedad de boca (80-93%), diplopía (76-91%), náuseas (65-73%), vómitos (56-59%) y pupilas dilatadas (27-44%). Aunque se piensa que la midriasis distingue el botulismo del síndrome de Miller Fisher, no se debe confiar en esto, ya que muchas series demuestran la baja sensibilidad de este hallazgo en el botulismo (14-63% de los pacientes). Pueden ser más comunes en el botulismo tipo B (46%) en comparación con el botulismo tipo A (17%). Otros síntomas comunes de botulismo incluyen disnea (77-90%), debilidad en las extremidades (69-89%), disartria (58-84%), mareos (51-71%), estreñimiento (35-73%) y dolor abdominal/calambres

(42-54%). Aunque son poco frecuentes, pueden ocurrir parestesias (3-14%) y diarrea (19-25%). En la evaluación, los hallazgos más comunes son debilidad de las extremidades superiores (75%), ptosis (73-76%), debilidad de las extremidades inferiores (69%), reflejo nauseoso disminuido (8-65%), debilidad muscular extraocular u oftalmoplejía (65-79%), debilidad facial (8-63%) y debilidad de la lengua (58%).

La mayoría de los pacientes están alertas en el momento de la presentación. Los reflejos pueden ser normales (54%), hipoactivos o estar ausentes (40%) o, rara vez, hiperactivos (6%). Pueden observarse nistagmo (22%) y ataxia (17%). El botulismo tipo A se asocia con una enfermedad más grave que por los tipos B y E: más necesidad de ventilación mecánica y más tiempo de hospitalización, aunque no parece haber diferencias en la tasa de mortalidad entre los tipos de botulismo cuando los pacientes son tratados con cuidados de apoyo adecuados. Un período de incubación inferior a un día se asocia con una probabilidad más alta de intubación.

Las tasas de mortalidad por botulismo transmitido por los alimentos en una serie de 260 pacientes de los Estados Unidos, de 1990 a 2004, fue del 5% para el tipo A, del 4% para el tipo B y del 3% para el tipo E. Se han informado tasas de mortalidad más altas en entornos con recursos limitados y series anteriores al advenimiento de la atención crítica moderna.

Los factores que tienen una asociación más fuerte con una mayor probabilidad de muerte son edad avanzada, antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad arterial coronaria; disnea o disfagia en el momento de la presentación y necesidad de ventilación mecánica.

La combinación de fuerza facial normal y ausencia de disnea o vómitos se asoció con supervivencia en todos los pacientes en una serie.²¹

Botulismo por heridas

El botulismo por heridas se manifiesta de manera similar al botulismo transmitido por los alimentos, aunque puede no haber síntomas gastrointestinales y sí fiebre (atribuible a otras bacterias en la infección cutánea).

Botulismo intestinal del adulto

En una serie de 11 casos de botulismo tipo F, las características clínicas fueron, en general, similares a las descripciones anteriores del botulismo transmitido por alimentos. Todos los pacientes requirieron intubación dentro de las 48 h de la presentación (73% dentro de las 24 h), tenían disfunción muscular extraocular, desarrollaron cuadriplejía en el día 5, tenían hiporreflexia o arreflexia y estaban alertas en la presentación. La boca seca y los mareos fueron menos frecuentes que en los tipos A y B. Los casos de botulismo tipo F se caracterizaron por un curso rápido

y grave, similar al del tipo A, pero con un tiempo de recuperación relativamente rápido, similar al de los casos tipo B. Todos los pacientes de esta serie sobrevivieron.²⁰

Botulismo iatrogénico

En una serie de cuatro pacientes tratados con fines cosméticos con casi 3000 dosis recomendadas de toxina botulínica A, el síndrome clínico fue similar al del botulismo transmitido por los alimentos, con la excepción de que ninguno de los cuatro pacientes tenía síntomas gastrointestinales. Todos los pacientes de esta serie sobrevivieron.²²

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial para el botulismo en el adulto incluye síndrome de Guillain-Barré (en particular, el síndrome de Miller Fisher y la variante faríngeo-cervical-braquial), miastenia grave, accidente cerebrovascular, intoxicación alimentaria bacteriana o química, parálisis por garrapatas, intoxicación química (p. ej., monóxido de carbono, intoxicación con opioides), envenenamiento por hongos, poliomielitis y enfermedad psiquiátrica.

El diagnóstico diferencial para el botulismo del lactante incluye sepsis, meningitis, desequilibrio electrolito-mineral, miopatía congénita, síndrome de Reye, enfermedad de Werdnig-Hoffman y enfermedad de Leigh.

Diagnóstico

Análisis de laboratorio

El diagnóstico de botulismo se puede confirmar mediante la detección de toxina botulínica en suero, heces o el alimento sospechoso. La muestra de heces es preferible en casos de botulismo infantil y botulismo de colonización intestinal en adultos. La detección y clasificación de toxinas se realiza usando un ensayo basado en ratón o por ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), la reacción en cadena de la polimerasa también se puede usar para detectar *Clostridium*. En el botulismo por heridas, el ensayo biológico en ratones fue solo un 68% sensible en un estudio. Dado el tiempo que puede tomar obtener resultados y los posibles resultados falsos negativos, el tratamiento con antitoxina no debe retrasarse si la sospecha clínica de botulismo es alta. Los estudios electrofisiológicos pueden proporcionar hallazgos que respalden el diagnóstico, aunque los hallazgos típicos pueden estar ausentes en una etapa temprana del curso clínico.^{20,23}

Estudios electrofisiológicos

Como un trastorno presináptico de la unión neuromuscular, el botulismo comparte muchas características electrofisiológicas con el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE) en el estudio de conducción nerviosa y electromiograma: disminución de las amplitudes de CMAP (es una respuesta en la que interviene el nervio motor, la placa neuromuscular y el músculo), respuesta decreciente a la estimulación repetitiva de baja frecuencia, respuesta incrementada (facilitación) a la estimulación repetitiva de alta frecuencia, a los potenciales de las unidades motoras de baja amplitud y corta duración, y al aumento de la fluctuación de fase en el electromiograma de fibra única.

Los potenciales sensoriales de acción nerviosa (SNAP [es una respuesta en la que interviene tan solo el nervio sensitivo]), las velocidades sensoriales y motoras y las latencias distales son normales. Las velocidades normales de conducción nerviosa no exoneran completamente el síndrome de Guillain-Barré, ya que pueden ser normales en las variantes axonales (neuropatía axonal motora aguda) y también puede ser normal en una etapa temprana de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.

Por lo tanto, la estimulación repetitiva es esencial para distinguir el botulismo del síndrome de Guillain-Barré. La agudeza de la presentación del botulismo y la prominencia de los síntomas oculares y bulbares distinguen clínicamente el botulismo del SMLE. El estudio de conducción nerviosa y los hallazgos electromiográficos que pueden distinguir el botulismo de otros trastornos presinápticos, como el SMLE, incluyen menos facilitación postetánica con estimulación repetitiva de alta frecuencia en comparación con SMLE (30-100% en botulismo vs. >100% en el SMLE) y persistencia de la facilitación postetánica durante varios minutos en el botulismo (en comparación con menos de 1 minuto en el SMLE). En una serie, solo ocho de 13 (62%) pacientes con botulismo por alimentos demostraron facilitación con la estimulación repetitiva de alta frecuencia, un hallazgo más común en el botulismo tipo B que en el tipo A. Esta respuesta incremental a la estimulación repetitiva de alta frecuencia parece ser un hallazgo más confiable en el botulismo del lactante (92% de 25 pacientes en una serie). Las diferencias en la facilitación postetánica en el botulismo del lactante en comparación con el botulismo alimentario tipo A se han atribuido a la cantidad de toxina a la que los individuos están expuestos; el bloqueo neuromuscular puede ser lo suficientemente grave como para prevenir la facilitación postetánica. Esta hipótesis está respaldada por estudios de electromiografía en pacientes con botulismo grave (dependientes de ventilador con parálisis completa) en los que la estimulación repetitiva de alta frecuencia no produce respuestas motoras y la facilitación postetánica emerge a lo largo de la recuperación.²⁴

El análisis del líquido cefalorraquídeo no es necesario para el diagnóstico de botulismo, pero, cuando se informa, revela una leve elevación de proteínas (50-60 mg/dl) en el botulismo tipo A, pero no hay anomalías en el botulismo tipo B.

Tratamiento

Al igual que con otros trastornos neuromusculares agudos que afectan a la musculatura respiratoria, como el síndrome de Guillain-Barré y la crisis miasténica, el apoyo en una unidad de cuidados intensivos es la piedra angular del tratamiento y ha conducido a mejores resultados a lo largo del tiempo.

Tanto en el botulismo del lactante como el botulismo transmitido por alimentos, la antitoxina debe administrarse lo antes posible. La inmunoglobulina botulínica humana (IgBo-IV) se usa para tratar el botulismo infantil, mientras que la antitoxina botulínica trivalente o heptavalente equina se administra para todas las demás formas. Se recomienda el desbridamiento de heridas y los antibióticos, además de la antitoxina, en pacientes con botulismo por heridas, pero no se aconseja en el botulismo intestinal del adulto, en lactantes o por alimentos.

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo que incluyó a 122 niños, se encontró que la IgBo-IV disminuye la duración de la estancia hospitalaria y la ventilación mecánica, sin un aumento en los eventos adversos. En un estudio abierto de 382 pacientes informados con este ensayo clínico, el tratamiento dentro de los tres días disminuyó la duración media de una hospitalización en casi una semana (de 2.9 semanas a 2 semanas) en comparación con la administración entre los días 4 y 7. Se produjeron siete muertes y no fueron atribuibles a la IgBo-IV (cinco pacientes no tuvieron botulismo, uno tuvo un neuroblastoma concurrente y uno sufrió un paro cardíaco antes de la administración de la IgBo-IV).

La antitoxina botulínica heptavalente se probó en un ensayo pequeño, aleatorizado, controlado con placebo en sujetos sanos por razones de seguridad, ya que un ensayo controlado con placebo en pacientes con botulismo no sería ético. El 10% de 231 pacientes tuvo episodios adversos (más comúnmente pirexia, erupción cutánea, escalofríos, náuseas y edema): uno tuvo enfermedad del suero leve; uno, una reacción grave caracterizada por bradiarritmia, taquiarritmia y asistolia de relación no clara con la antitoxina botulínica heptavalente (comparada con la infección por botulismo); y ninguno tuvo anafilaxia. Por lo tanto, los pacientes que reciben antitoxina botulínica heptavalente deben ser controlados cuidadosamente para detectar reacciones de hipersensibilidad.

En un estudio retrospectivo de 132 casos de botulismo alimentario tipo A en el que los pacientes

recibieron una forma de antitoxina (trivalente que contiene antitoxina a toxina de tipos A, B y E), la tasa de mortalidad fue del 10% en aquellos que recibieron la antitoxina en las primeras 24 h, del 15% para los que la recibieron después de las primeras 24 h y del 46% en quienes no la recibieron. La administración temprana de antitoxina también disminuyó los días en el hospital y los días de ventilación mecánica. Se cree que la administración temprana de antitoxina es particularmente beneficiosa, porque neutraliza la toxina antes de que se produzca una unión extensa a las terminales nerviosas.^{23,25,26}

La Secretaría de Salud de la Nación de la República Argentina actualmente recomienda administrar la antitoxina no más allá de los 5 días del comienzo de los síntomas.

El tratamiento con antitoxina no debe retrasarse.

Prevención

La prevención del botulismo transmitido por alimentos se basa en procedimientos seguros de preparación de alimentos, que incluyen la temperatura y el tiempo de cocción adecuada, la refrigeración y los métodos de enlatado domésticos seguros. Las esporas de *C. botulinum* son ubicuas, pero requieren un ambiente anaerobio y poco ácido. El enlatado seguro en el hogar requiere el uso de una olla a presión a 116°C para destruir las esporas antes de enlatar, y cocinar los alimentos enlatados a 85°C durante 10 min o más para destruir la toxina antes del consumo. Las recomendaciones varían según la altitud, ya que las temperaturas de ebullición son más bajas en altitudes mayores. La única fuente evitable de botulismo del lactante es la miel, que no debe administrarse a niños menores de 1 año.

Bibliografía

1. Peck MW. Biology and genomic analysis of *Clostridium botulinum*. *Adv Microb Physiol* 2009; 55: 183-265.
2. Dhaked RK, Singh MK, Singh P, et al. Botulinum toxin: bio-weapon & magic drug. *Indian J Med Res* 2010; 132: 489-503.
3. International Commission on Microbiological Specifications for Foods. *Clostridium botulinum*. En: *Micro-organisms in foods 6: microbial ecology and food commodities*. New York, NY: Kluwer Academic; 2005: 277-325.
4. Collins MD, East AK. Phylogeny and taxonomy of the food-borne pathogen *Clostridium botulinum* and its neurotoxins. *J Appl Microbiol* 1998; 84: 5-17.
5. Aureli P, Fenicia L, Pasolini B, et al. Two cases of type E infant botulism caused by neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* in Italy. *J Infect Dis* 1986; 154: 207-211.
6. Giménez DF, Ciccarelli AS. Another type of *Clostridium botulinum*. *Zentralbl Bakteriol Orig* 1970; 215: 221-224.
7. Hall JD, McCroskey LM, Pincomb BJ, Hatheway CL. Isolation of an organism resembling *Clostridium barati* which

- produces type F botulinum toxin from an infant with botulism. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 654-655.
8. Hill KK, Xie G, Foley BT, et al. Recombination and insertion events involving the botulinum neurotoxin complex genes in *Clostridium botulinum* types A, B, E and F and *Clostridium butyricum* type E strains. *BMC Biol* 2009; 7: 66.
 9. Halpin JL, Hill K, Johnson SL, et al. Finished whole-genome sequence of *Clostridium argentinense* producing botulinum neurotoxin type G. *Genome Announc* 2017; 5(21): pii: e00380-17.
 10. Hill KK, Smith TJ. Genetic diversity within *Clostridium botulinum* serotypes, botulinum neurotoxin gene clusters and toxin subtypes. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 364: 1-20.
 11. Carrillo-Márquez MA. Botulism. *Pediatr Rev* 2016; 37: 183-192.
 12. Jankovic J. Botulinum toxin: state of the art. *Mov Disord* 2017; 32: 1131-1138.
 13. Centers for Disease Control and Prevention. National botulism surveillance. Updated April 18, 2017. Disponible en: cdc.gov/botulism/surveillance.html.
 14. Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976–2006. *Pediatrics* 2008; 122(1): e73-e82.
 15. World Health Organization. The expanded programme on immunization. Updated December 1, 2013. Disponible en: who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/.
 16. Rosow LK, Strober JB. Infant botulism: review and clinical update. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 487-492.
 17. Sobel J, Tucker N, Sulka A, et al. Foodborne botulism in the United States, 1990–2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1606-1611.
 18. Maselli RA, Ellis W, Mandler RN, et al. Cluster of wound botulism in California: clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1284-1295.
 19. David WS, Temin ES, Kraeft JJ, Hooper DC. Case 3-2015: a woman with abdominal pain, dyspnea, and diplopia. *N Engl J Med* 2015; 372: 364-372.
 20. Gupta A, Sumner CJ, Castor M, et al. Adult botulism type F in the United States, 1981–2002. *Neurology* 2005; 65: 1694-1700.
 21. Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA* 2006; 296: 2476-2479.
 22. Gottlieb SL, Kretsinger K, Tarkhashvili N, et al. Long-term outcomes of 217 botulism cases in the Republic of Georgia. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 174-180.
 23. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Botulism. En: *Red Book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases* Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2015.
 24. Kongsangdao S, Samintarapanya K, Rusmeechan S, et al. Electrophysiological diagnosis and patterns of response to treatment of botulism with neuromuscular respiratory failure. *Muscle Nerve* 2009; 40: 271-278.
 25. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, et al. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 2006; 354: 462-471.
 26. Botulism antitoxin heptavalent prescribing information. Cangene Corporation. BAT (botulism antitoxin heptavalent [A, B, C, D, E, F, G] - [equine]) prescribing information. fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM345147.pdf. Updated March 2017.

