

ORIGINALES

# Estudio multicéntrico observacional sobre botulismo del lactante en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica

## *[Multicenter observational study of infant botulism in Pediatric Intensive Care Units]*

GERMAN H KALTENBACH<sup>1</sup>, CARLA E ÁVILA<sup>1</sup>, MARÍA M CÁRDENAS<sup>1</sup>, VIVIANA ARIAS<sup>1</sup>, PABLO LLARENA<sup>2</sup>, KARINA PALACIO<sup>3</sup>, MARCELO MOYANO<sup>4</sup>, JUAN S MARTÍNEZ<sup>5</sup>, PATRICIA G RUST<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Provincial de Neuquén. Argentina.

<sup>2</sup> Terapia Intensiva Infantil del Hospital Descentralizado Guillermo Rawson. San Juan, Argentina.

<sup>3</sup> Terapia Intensiva Pediátrica Hospital Interzonal General Dr. José Penna. Bahía Blanca, Argentina.

<sup>4</sup> Terapia Intensiva Pediátrica Hospital Dr. Lucio Molas. Santa Rosa, Argentina.

<sup>5</sup> Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica Clínica San Lucas. Neuquén, Argentina.

<sup>6</sup> Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica Hospital Francisco López Lima. General Roca, Argentina.

\* Correspondencia: [germankalten@gmail.com](mailto:germankalten@gmail.com)

Recibido: 30 setiembre 2022. Revisión: 31 octubre 2022. Aceptado: 16 noviembre 2022.

### Resumen

**Introducción:** El botulismo del lactante cursa con una parálisis flácida potencialmente grave. En la Argentina, la incidencia es de 2,41 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos. **Objetivo:** Describir las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes con botulismo del lactante internados en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, multicéntrico de pacientes con botulismo del lactante confirmado por bioensayo de neutralización en ratones, realizado del 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2019. **Resultados:** Se incluyó a 60 pacientes. El 80% requirió asistencia respiratoria mecánica convencional; el 27%, ventilación no invasiva. El 30% recibió antitoxina. La mediana de estancia en la UTIP fue de 25 días (DRI  $\pm$  18.5) y la de asistencia respiratoria mecánica, de 27 días (DRI  $\pm$  14.5). La mediana del tiempo hasta la confirmación diagnóstica fue de 16 días (RIC 13-18.5). **Conclusiones:** Los pacientes con botulismo tuvieron períodos de internación y asistencia respiratoria mecánica prolongados, solo el 30% recibió antitoxina. El tiempo de demora hasta la confirmación diagnóstica excedió la ventana recomendada de administración de la antitoxina.

**Palabras clave:** Botulismo del lactante; Terapia Intensiva; bioensayo de neutralización en ratones.

### Abstract

**Introduction:** Infant botulism presents with a potentially severe flaccid paralysis. In Argentina the incidence is 2.41 cases/100,000 live births. **Objective:** To describe the clinical, diagnostic and therapeutic characteristics of patients with infant botulism hospitalized in Pediatric Intensive Care Units. **Materials and Methods:** Retrospective, observational, multicenter study of patients with infant botulism diagnosed with mouse bioassay, conducted between January 1<sup>st</sup> 2013 and December 31<sup>st</sup> 2019. **Results:** A total of sixty patients were included. 80% of patients received conventional mechanical ventilation, and 27% non-invasive ventilation; 30% received antitoxin. The median Intensive Care stay was 25 days (IRD:  $\pm$  18.5) and median conventional mechanical ventilation was 27 days (IRD  $\pm$  14.5). Delay in diagnostic confirmation: median 16 days (IQR 13-18.5). **Conclusions:** Patients with infant botulism had prolonged periods of hospitalization and mechanical ventilation; only 30% of patients received antitoxin. Time to diagnostic confirmation exceeded the recommended antitoxin administration window.

**Keywords:** Infant botulism; Intensive Care; mouse bioassay.

## Introducción

El botulismo del lactante (BL) cursa con una parálisis flácida descendente que, en los casos más graves, provoca insuficiencia respiratoria. Afecta a niños menores de un año alimentados a pecho, que sufren la colonización del tracto digestivo por esporas con la posterior liberación de la toxina que bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y el sistema nervioso autónomo.<sup>1</sup> Se ha establecido una relación entre la presencia de esporas de clostridios en el suelo y la incidencia de esta enfermedad en varias regiones de nuestro país, y prevalece la toxina A.<sup>2</sup> Además, se ha comunicado que algunos alimentos contaminados son fuentes probables de esporas.<sup>3</sup>

Los Estados Unidos, la Argentina y Australia son los países que reportaron el mayor número de casos. En la Argentina, la tasa de incidencia calculada es de 2,41 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos, superior a la de los Estados Unidos.<sup>4</sup> Entre 2013 y 2019, las provincias con mayor incidencia fueron Neuquén, La Pampa, San Luis, Mendoza y Río Negro.<sup>5</sup>

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico incluyen la detección de la toxina en heces o suero, o el aislamiento de *C. botulinum* de las heces;<sup>6</sup> el bioensayo de neutralización en ratones (BNR) se considera el patrón de referencia.<sup>7</sup>

La tasa de mortalidad por BL es inferior al 1%.<sup>8</sup> En contrapartida, este cuadro genera tiempos prolongados de internación, de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y de alimentación a través de sondas nasointerales.<sup>9</sup>

El tratamiento actual consiste en medidas de sostén y la administración específica de antitoxina humana o antitoxina botulínica equina (EqBA), beneficiosas cuando se indican antes del quinto día del comienzo de los síntomas.<sup>9-11</sup>

No se han publicado estudios multicéntricos sobre BL en la Argentina. El objetivo de este estudio es describir los aspectos clínicos relacionados con el diagnóstico, el tratamiento y los resultados en una cohorte de pacientes atendidos en seis Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de la Argentina.

## Materiales y Métodos

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de BL atendidos entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2019, en seis UTIP. Mediante un instrumento prediseñado, se registraron los siguientes datos: sexo, edad, métodos de confirmación diagnóstica utilizados, uso de ARM y ventilación no invasiva, traqueostomía, administración de antitoxina, efectos adversos por su uso, demora en la toma de muestras (días entre la internación y la toma de muestras para diagnóstico) y demora

hasta la confirmación diagnóstica (días entre la internación y la confirmación del diagnóstico); mortalidad, días de ARM convencional, estancias en la UTIP y hospitalaria.

El diagnóstico se confirmó por BNR que permite la detección de la toxina en muestras de materia fecal y suero; estas se inoculan intraperitoneo a ratones albinos que desarrollan signos de la enfermedad (piloerección, parálisis de extremidades posteriores y respiratoria). El serotipo de la toxina se determina mediante la administración previa de antitoxina específica de serotipo.

Este estudio fue autorizado por la Comisión Asesora Investigaciones Biomédicas en Seres Humanos de la Provincia de Neuquén. Los datos obtenidos no se utilizaron con otros fines y se preservó la identidad de los participantes.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo; los datos categóricos se expresan como n y proporción (%); y los datos numéricos, como mediana y desviación del rango intercuartílico (DRI). Las comparaciones entre las variables categóricas se realizaron con la prueba de  $\chi^2$  y, entre las variables numéricas, con la prueba de comparación de medianas según correspondiera. Los datos se recopilaron en el programa Excel 2010 y, para su procesamiento, se usó el programa InfoStat y R.

## Resultados

En la Tabla 1, se resumen las características clínicas de la cohorte completa y de los pacientes que recibieron EqBA y a los que solo se les administró tratamiento de sostén. En todos los pacientes, se aisló la toxina A. El uso de métodos complementarios, como el electromiograma, fue infrecuente, se constató solo en dos de los seis centros. La demora hasta la confirmación diagnóstica (mediana 16 días) no se relacionó con demora en la toma de muestras (mediana 2 días). Un alto porcentaje de los pacientes requirió soporte ventilatorio, como ARM convencional o ventilación no invasiva, y también tratamiento con antibióticos. La mitad de los centros utilizaron tratamiento específico con EqBA (Figura), y no comunicaron efectos adversos.

En la Tabla 2, se resumen los días de ARM convencional, de estancia en la UTIP y de estancia hospitalaria. Los pacientes que recibieron EqBA tuvieron medianas significativamente menores que los que solo recibieron tratamiento de sostén. Un paciente falleció y a tres del grupo que no recibió la antitoxina se los sometió a una traqueostomía.

## Discusión

El BL es endémico en la Argentina; en el Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica, se comunica

**TABLA 1**  
 Características clínicas de la muestra de pacientes internados con diagnóstico de botulismo del lactante en Unidades Terapia Intensiva Pediátrica

Característica clínica	Todos los pacientes (n = 60)	Pacientes tratados con EqBA (n = 18)	Pacientes no tratados con EqBA (n = 42)	p
Sexo femenino, n (%)	28 (47%)	9 (50%)	19 (45%)	0,7347
Edad en meses, mediana (RIC)	3 (2-5)	3.5 (2-4)	4 (2-5)	0.2267
EMG, n (%)	5 (8%)	1 (5,5%)	4 (9,5%)	0,6103
Días hasta la toma muestras, mediana (RIC)	2 (0-4)	1 (0-1)	2.5 (1-5)	0,368
Días hasta la confirmación diagnóstica, mediana (RIC)	16 (13-18.5)	14 (9-18)	16 (14-19)	0.7532
Días hasta la administración de EqBA, mediana (RIC)	-	1 (0.25-2)	-	-
ARMc, n (%)	48 (80%)	12 (66,6%)	36 (85,7%)	0,0910
VNI, n (%)	16 (27%)	6 (33,3%)	10 (23,8%)	0,4768
Traqueostomía, n (%)	3 (5%)	-	3 (7%)	-
Tratamiento antibiótico, n (%)	42 (70%)	8 (44,4%)	34 (80,9%)	0,0047
Muertes, n (%)	1 (1,6%)	-	1 (2,38%)	-

EqBA = antitoxina botulínica equina, RIC = rango intercuartílico; EMG = electromiograma; ARMc = asistencia respiratoria mecánica convencional; VNI = ventilación no invasiva.

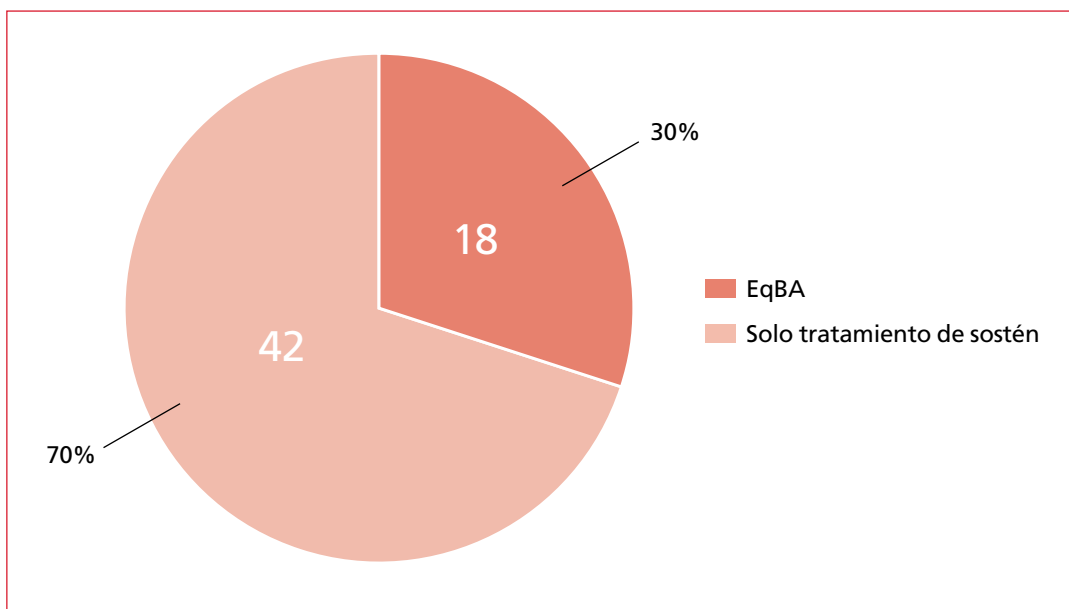


Figura. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento específico con EqBA y los que recibieron solo tratamiento de sostén.

EqBA = antitoxina botulínica equina.

ron 290 casos confirmados durante el período de nuestro estudio.<sup>12</sup> Este es el primer estudio multicéntrico sobre BL publicado en la Argentina, que describe los aspectos clínicos relevantes de estos pacientes.

Se confirmaron 60 casos de BL tipo A por la técnica de BNR, no se registraron otros métodos para la confirmación diagnóstica. La técnica de BNR se asoció a una mediana de 16 días de demora hasta la

TABLA 2  
Días de asistencia respiratoria mecánica convencional, de estancia en la UTIP y en el hospital

Característica clínica	Todos los pacientes	Pacientes tratados con EqBA	Pacientes no tratados con EqBA	p
Días de ARMc* (n = 43) (mediana DRI)	27±14.5	12±4	34±17	<0,001
Estancia en la UTIP** (n = 51) (mediana DRI)	25±18.5	13±8.5	37±18	<0,001
Estancia hospitalaria** (n = 51) (mediana DRI)	31.5±14.5	18±5.5	41±17	<0,005

\* Se excluyen del análisis dos pacientes del grupo no tratado con EqAB por presentar más de 100 días de ARMc (valores atípicos).

\*\* Se excluyen del análisis tres pacientes del grupo no tratado con EqAB por presentar más de 100 días de internación en UTIP y de estancia hospitalaria (valores atípicos).

EqBA = antitoxina botulínica equina; ARMc = asistencia respiratoria mecánica convencional; DRI = desviación de rango intercuartílico; UTIP = Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

confirmación diagnóstica que no está relacionada con la obtención de las muestras (mediana de 2 días para su obtención). Estos hallazgos revelan una demora excesiva para confirmar el diagnóstico que sobrepasa la ventana para administrar el tratamiento específico, como ya se informó en la revisión publicada de pacientes tratados en el Hospital Provincial de Neuquén, en un período de 15 años. Otros autores han destacado las dificultades del uso del BNR, y describen problemas de logística, costos y el dilema ético en relación con el uso de animales vivos.<sup>9</sup> El escaso uso del electromiograma como evaluación probablemente se relaciona con su sensibilidad variable, la complejidad del método y la falta de disponibilidad en muchos centros, como ya comunicaron por otros autores.<sup>13</sup> La reacción en cadena de la polimerasa posee una alta sensibilidad para la detección y la determinación del tipo de toxina en las heces, reduce el tiempo del diagnóstico a menos de 24 horas y evita el uso de animales; el problema con su empleo subyace en que podría detectar toxina sin actividad biológica.<sup>9</sup>

La mitad de los centros usaron EqBA que recibió solo el 30% de los pacientes. Como en otros reportes, los pacientes tratados con EqBA no sufrieron efectos adversos y estuvieron menos días en ARM convencional, la UTIP o en el hospital.<sup>14</sup> Los que recibieron el tratamiento específico, lo hicieron una mediana de un día desde su ingreso, sin confirmación diagnóstica. La administración de la EqBA sin confirmación diagnóstica genera el riesgo de que la reciba un paciente con diagnóstico diferente de BL. Khouri et al comunicaron que, hasta el 6,2% de los pacientes que recibieron tratamiento específico sin confirmación diagnóstica, posteriormente no tuvieron BL.<sup>15</sup> A pesar de estos hallazgos, el reporte de efectos adversos relacionados con la administración de antígenos equinos es infrecuente. En coincidencia con nuestros hallazgos, Vanella de Cuetos et al describen solo un exantema cutáneo transitorio en un paciente de su serie, por lo que, dado su efectividad, debería considerarse el uso de EqBA en

los pacientes con diagnóstico presuntivo dentro de los primeros días del comienzo de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes requirió ARM convencional, y la ventilación no invasiva se utilizó principalmente como destete en el 27% de los pacientes. La traqueostomía se realizó como tratamiento de la estenosis subglótica y ninguno de estos pacientes había recibido EaBA.

Los pacientes requirieron tiempos prolongados de ARM convencional, y de estancias en la UTIP y hospitalaria, que se redujeron con el tratamiento específico, como lo señalaron Vanille et al y Arnon et al. La tasa de mortalidad de la serie es similar a la reportada para los niños con esta enfermedad.<sup>3</sup> En una serie de 35 años con 2352 pacientes, Jackson et al informaron una tasa de mortalidad del 0,8%.<sup>8</sup>

La principal limitación de nuestro estudio es que la población representa una muestra no probabilística del universo de los pacientes con BL. Sin embargo, consideramos destacable que se trata del primer estudio multicéntrico en nuestro país, del que surgen hallazgos de gran relevancia: el BNR no permite el uso de la antitoxina en los plazos recomendados de efectividad con diagnóstico confirmado; varios métodos de reciente desarrollo podrían considerarse como alternativas válidas y costo-eficaces, sin el uso de animales para la confirmación diagnóstica.<sup>9</sup> Se podría especular que las dificultades con el BNR contribuyen a la baja frecuencia de administración de EqBA en la población observada. A pesar de la baja tasa de mortalidad, los tiempos de ARM convencional, de internación y la morbilidad asociada (traqueostomía y uso de antibióticos) son considerables.

## Conclusiones

El BL se presenta como una enfermedad que conlleva tiempos prolongados de soporte ventilatorio y de internación, el uso frecuente de antibióticos y la ne-

cesidad de traqueostomía, pese a la baja tasa de mortalidad. El tratamiento con EqBA se asocia con una mejoría en los resultados, aunque con los medios de diagnóstico disponibles (BNR), no es posible su administración en la ventana de tiempo recomendada. Su uso sin la confirmación diagnóstica conlleva el riesgo de administrarla a pacientes con otros diagnósticos; sin embargo, los efectos adversos relacionados con su uso son aislados. El desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas permitiría acortar los tiempos de demora diagnóstica. Mientras tanto debería considerarse la administración de la EqBA en pacientes con BL.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. *Pediatrics* 2008; 122(1): e73-82. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1827>
2. Lúquez C, Bianco M, Sagua M, et al. Relationship between the incidence of infant botulism and the presence of botulinum-toxin producing Clostridia in the soil of Argentina from 1982–2005. *J Pediatr Neurol* 2007; 5: 279-286. <https://doi.org/10.1055/S-0035-1557408>
3. Johnson EA, Tepp WH, Bradshaw M, Gilbert RJ, Cook PE, McIntosh DG. Characterization of Clostridium botulinum strains associated with an infant botulism case in the United Kingdom. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6): 2602-2607. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.6.2602-2607.2005>
4. Drivenes B, Krause T, Andersson M, Müller L, et al. Infant botulism in Denmark from 1995 to 2015. *Dan Med J* 2017; 64(9): A5404. PMID: 28874241
5. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Botulismo del Lactante. Buenos Aires, 2012. (Consulta: 21 de marzo 2021). Disponible en: <https://www.toxicologia.org.ar>
6. Centers for Disease Control. Infant Botulism: information for clinicians. (Consulta: 1 de junio 2021). Disponible en: <https://www.cdc.gov/botulism/infant-botulism.html>
7. Hobbs R, Thomas C, Halliwell J, et al. Rapid detection of botulinum neurotoxins-A review. *Toxins (Basel)* 2019; 11(7): 418. <https://doi.org/10.3390/toxins11070418>
8. Jackson KA, Mahon BE, Copeland J, Fagan RP. Botulism mortality in the USA, 1975-2009. *Botulinum J* 2015; 3(1): 6-17. <https://doi.org/10.1504/TBJ.2015.078132>
9. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 2006; 2: 354(5): 462-471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051926>
10. Chalk CH, Benstead TJ, Pound JD, Keezer M. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4(4): CD008123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008123.pub4>
11. Moneim J. Question 1: In infant botulism, is equine-derived botulinum antitoxin (EqBA) an effective alternative therapy to human-derived botulinum immune globulin (BIG)? *Arch Dis Child* 2018; 103(9): 907-909. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315498>
12. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica. (Consulta: 21 de julio 2021). Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud/soporte/boletines-epidemiologicos/>
13. Dilena R, Pozzato M, Baselli L, et al. Infant botulism: checklist for timely clinical diagnosis and new possible risk factors originated from a case report and literature review. *Toxins* 2021; 13(12): 860. <https://doi.org/10.3390/toxins13120860>
14. Vanella de Cuetos EE, Fernández RA, Bianco MI, et al. Equine botulinum antitoxin for the treatment of infant botulism. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18(11): 1845-1849. <https://doi.org/10.1128/CVI.05261-11>
15. Khouri, JM, Payne JR, Arnon SS. More clinical mimics of infant botulism. *J Pediatr* 2018; 193: 178-182. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.044>

**Cómo citar este artículo:** Kaltenbach GH, Ávila CE, Cárdenas MM, et al. Estudio multicéntrico observacional sobre botulismo del lactante en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. RATI. 2022;39:e844.16112022.

