



Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Regionales

Botulismo

Dra Andrea Falaschi

Pediatra Infectóloga

Vicepresidente y miembro

Comité de Infectología SAP Filial Mendoza

Prof. Asociada Cátedra de Enfermedades Infecciosas- UM

Clostridium botulinum

- ⊙ Bacilo gram (+)
- ⊙ Anaerobio estricto
- ⊙ Formador de esporas (resistentes al calor)
- ⊙ Productor neurotoxina (termolábil)
- ⊙ Ubicuas en la tierra y el polvo
- ⊙ Enfermedad (leve-fulminante) neuroparalítica, aguda, afebril, simétrica, descendente y flácida



Toxinas antigénicas de *Clostridium botulinum*

Serotipos:



Serotipos bivalentes:

Af Ab Ba Bf

C. baratii *C. butyricum*

C. argentinense

Hombre

Animales

(pájaros y mamíferos)

Botulismo:

Formas fisiopatogénicas

Intoxicación:(toxina preformada)

- **Por alimentos (1870 Alemania)** En Mendoza 1922 1ª brote documentado . Toxinas AB C y F
- **Inoculación (iatrogénico) 1990**
- **Inhalación (terrorismo)**

Toxiinfección (colonización)

- **Por heridas (1942)** Toxina C
- **Del lactante (Midura y Pickett 1976)** Argentina 1982 Toxinas A y B
- **Críptico o colonización intestinal en el adulto (1978)**

Toxina botulínica: Mecanismo de acción

Absorción neurotoxina

Superficie mucosa
o herida



Linfáticos



Sangre



Placa mioneural/Fijación presináptica



inhibición liberación acetilcolina



paro respiratorio



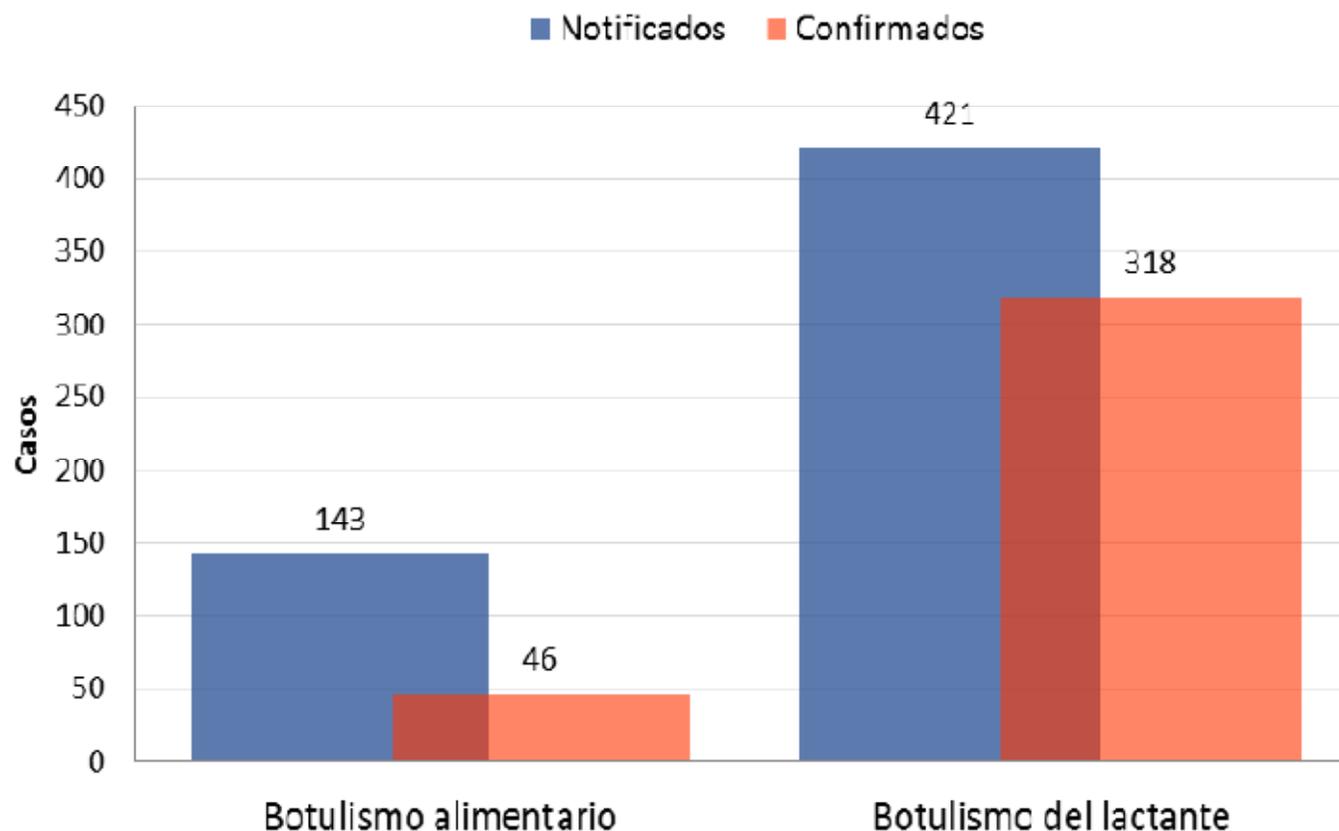
Parálisis flácida
simétrica descendente

El botulismo alimentario enfermedad de notificación obligatoria, desde 1960 por la Ley Nacional 15465 es parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Desde 2001 se realiza reporte de casos en línea a través del SNVS siendo el sistema oficial de notificación e información

El Botulismo es un evento de **notificación obligatoria individual** (es decir que se requiere la nominalización de cada caso en el que se sospecha este evento) e **inmediata** (dentro de las 24 horas).

Gráfico N° 1: Casos notificados y confirmados de botulismo. Total País. Casos acumulados 2008-2014. N=564.



Fuente: Área de Vigilancia de la Salud, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación, en base a datos del SNVS, módulos C2 y SIVILA

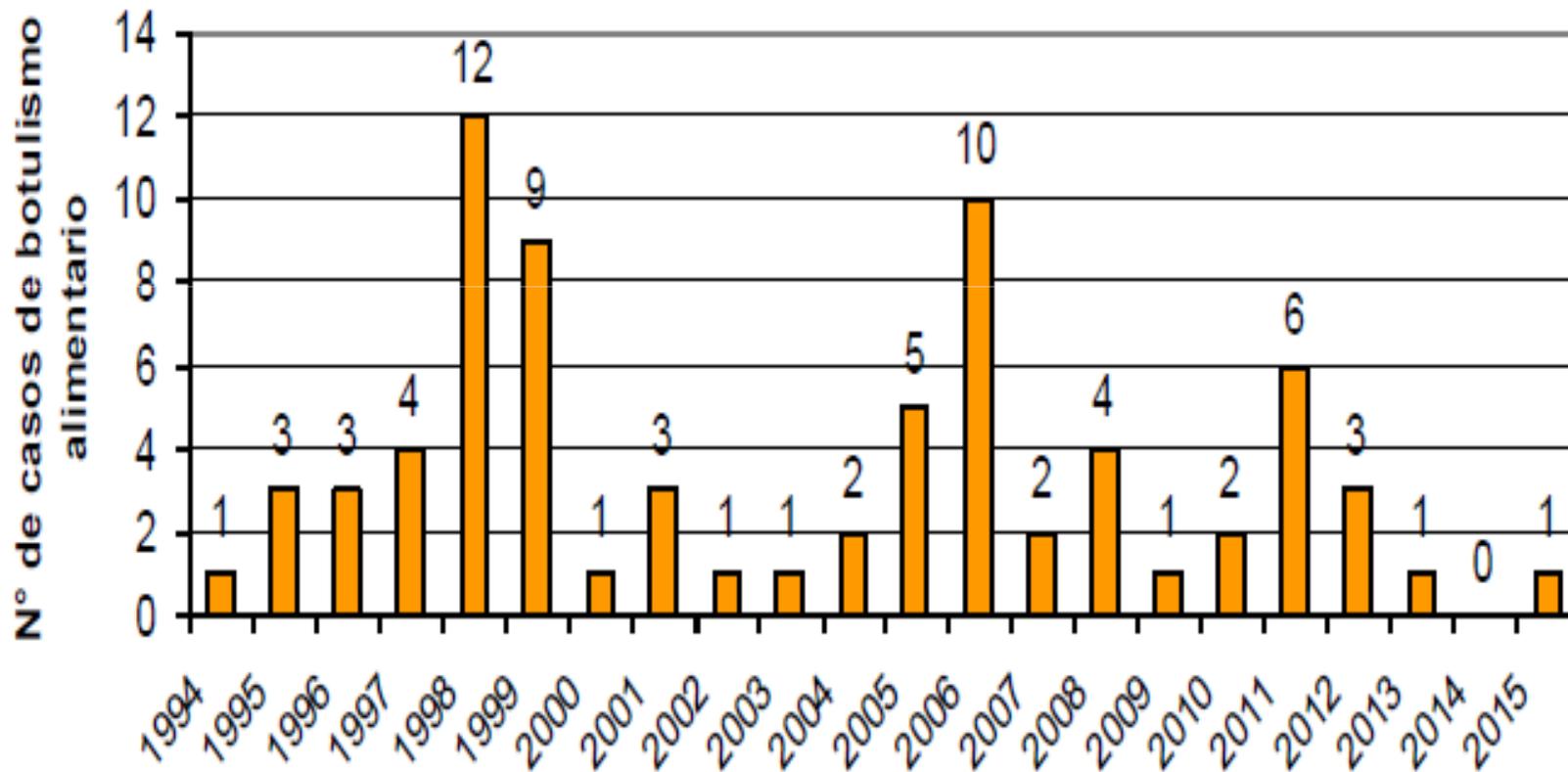
BOTULISMO

P.I.: variable 12-48 hs (rango 6 hs a 8 días) Comienza síntomas:

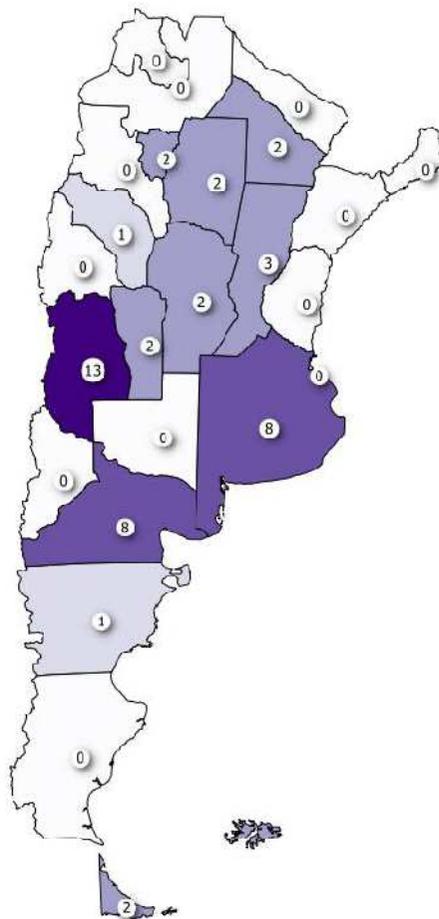


- **Síndrome gastrointestinal:** náuseas, cólicos, diarrea y luego constipación.
- **Parálisis de nervios craneanos:**
 - Diplopía
 - Disartria
 - Disfagia
 - Disfonía
- **Parálisis descendente, simétrica**
- **Disautonomía:** (taquicardia HTA, arritmia, etc)
- El paciente se mantiene alerta y afebril

Numero de casos de botulismo alimentario por año.
Argentina 1994 - 2015
(50 brotes: n 75)



Mapa N° 1: Distribución de casos confirmados de botulismo alimentario según provincia de residencia. Total País. Años 2008 a 2014. N=46



Fuente: Área de Vigilancia de la Salud, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación, en base a datos del SNVS, módulos C2 y SIVILA

Botulismo
Casos Acumulados hasta la 29ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2016 - 2017

PROVINCIA	2016		2017		Variación porcentual / Dif. absoluta 2017-2016 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2017-2016 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
CABA	1	1	0	0	-1	-1
Buenos Aires	0	0	3	0	3	0
Córdoba	3	1	0	0	-3	-1
Entre Ríos	0	0	1	0	1	0
Santa Fe	2	0	2	0	0	0
Centro	6	2	6	0	0	-2
Mendoza	2	2	0	0	-2	-2
San Juan	6	4	0	0	-6	-4
San Luis	2	0	1	0	-1	0
Cuyo	10	6	1	0	-9	-6
Corrientes	0	0	1	0	1	0
Chaco	0	0	1	0	1	0
Formosa	0	0	0	0	0	0
Misiones	0	0	0	0	0	0
NEA	0	0	2	0	2	0
Catamarca	0	0	0	0	0	0
Jujuy	0	0	0	0	0	0
La Rioja	0	0	0	0	0	0
Salta	0	0	0	0	0	0
Santiago del Estero	3	1	1	0	-2	-1
Tucumán	0	0	1	0	1	0
NOA	3	1	2	0	-1	-1
Chubut	0	0	0	0	0	0
La Pampa	0	0	2	0	2	0
Neuquén	0	0	1	0	1	0
Río Negro	2	1	1	0	-1	-1
Santa Cruz	0	0	0	0	0	0
Tierra del Fuego	0	0	0	0	0	0
Sur	2	1	4	0	2	-1
Total PAIS	21	10	15	0	-6	-10

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS -C2/SIVILA

- Las esporas resisten horas temperaturas de 100 °C y se destruyen en 30 minutos a 120 °C.
- Son productoras de enzimas sacarolíticas y proteolíticas .
- La exotoxina es termolábil y se destruye en 5 minutos a 100 °C y en 30 minutos a 65-80 °C.
- Es inestable a ph mayor de 7.

El bacilo botulínico desarrolla y produce su toxina en alimentos acuosos, bajo condiciones de anaerobiosis, con un pH mayor de 4,5 y una temperatura superior a los 10°C (tipo A y B).



Botulismo del lactante

Enfermedad huérfana 26 países la reportan

Tasa de Incidencia:

- EEUU 1.9/100.000 RN vivos
- Argentina 2/100.000 RN vivos

PI: 3-30 días

***Triada característica:**

1. Constipación (>3 Días)
2. Hipotonía (muñeco de trapo)
3. Reflejo fotomotor lento



Letargia, hiporexia
Indiferencia
Ptosis palpebral
Somnolencia
< reflejo succión y
nauseoso
llanto débil
Disfc autonòmica(
taquicardia hipotensión)
Paro respiratorio y
muerte**

*Lentini E, Fernandez R, Ciccarelli A, Gimenez D. Botulismo del lactante ¿Una nueva enfermedad? Arch Arg Pediatr 1984

** S Aron Infant Botulism 1980

Factores de riesgo para Botulismo del Lactante



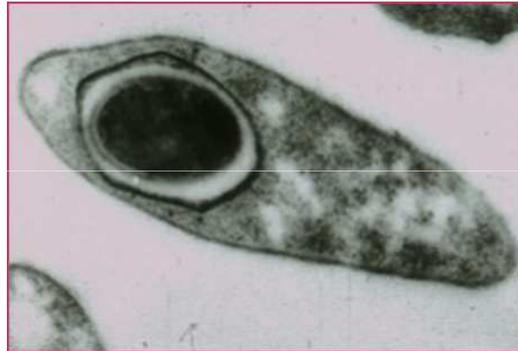
Alta concentr.
esporas en tierra

Inhibición flora
intestinal

Viento

Consumo miel

Ingesta hierbas



Niños pequeños

Destete

Atb

Disminución
motil. intestinal

Intestino grueso

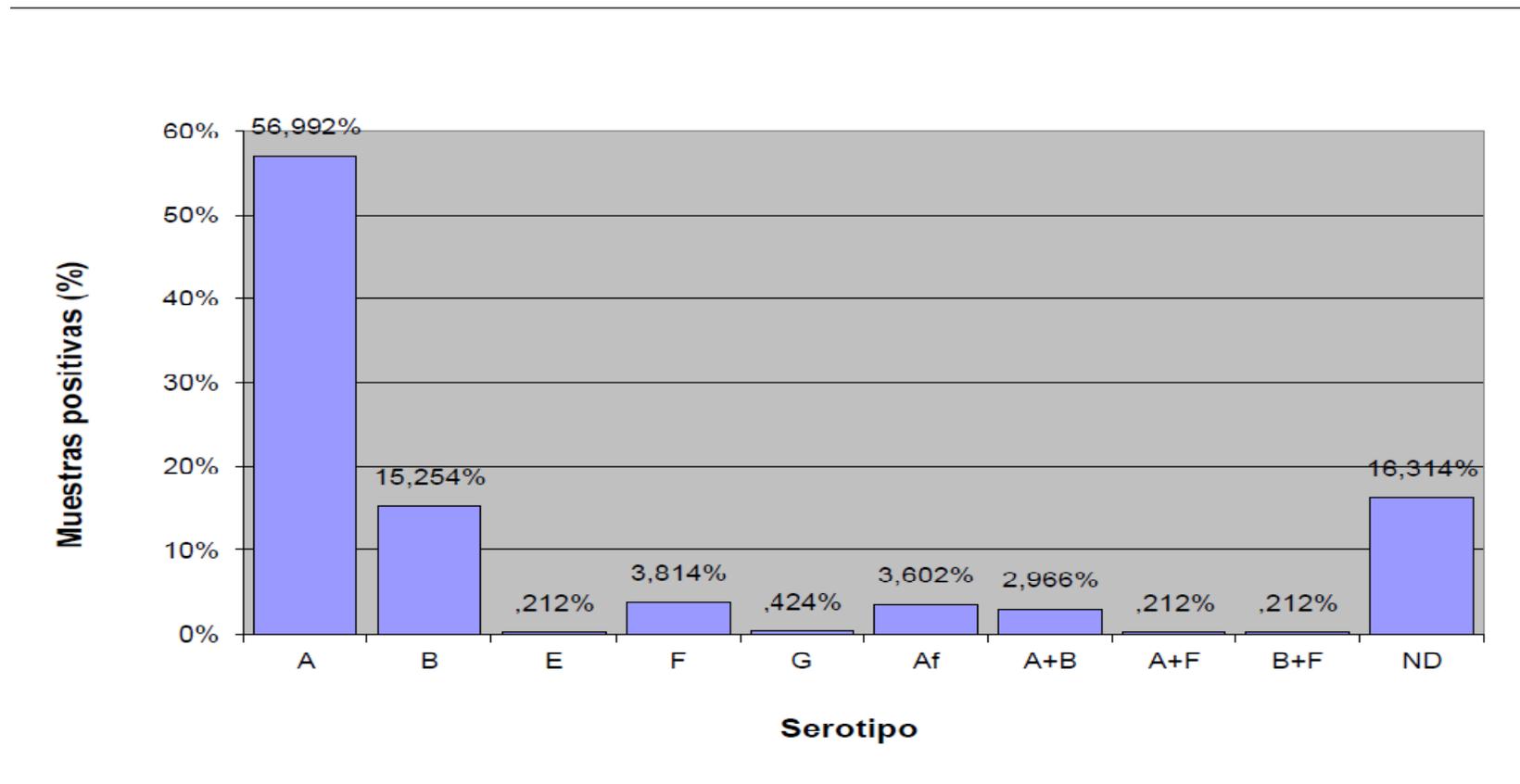
Colonización
transitoria

Germinan

Multiplican

Producen toxina

Identificación de SEROTIPOS de Clostridium botulinum en 472 muestras de suelo, Argentina 2005



Fuente: Lúquez *et al* (2005) Distribution of Botulinum Toxin-Producing Clostridia in Soils of Argentina.

Botulismo del lactante

Criterios de severidad del cuadro clínico	
Leve	Constipación, facies inexpresiva, ptosis palpebral. Sin dificultad para tragar o alimentarse
Moderado	Se agrega alteraciones de los reflejos de succión y deglución. Disminución del reflejo nauseoso y tusígeno.
Grave	Se adiciona trastornos en la mecánica ventilatoria que evoluciona a insuficiencia respiratoria.
Fulminante	Forma parte del síndrome de muerte súbita.

Fuente: Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Botulismo del Lactante. Edición 2012. Ministerio de Salud

BOTULISMO DEL LACTANTE ARGENTINA 1982-2016

N: 763

Hasta 1995 letalidad 13%

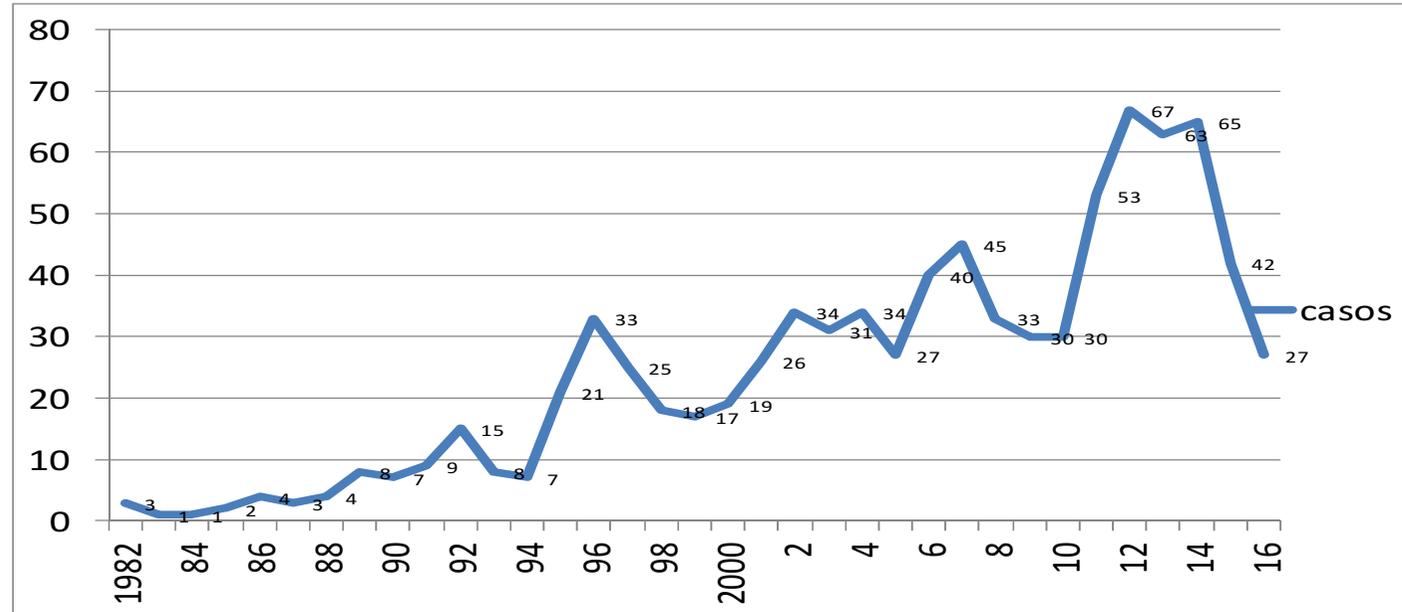
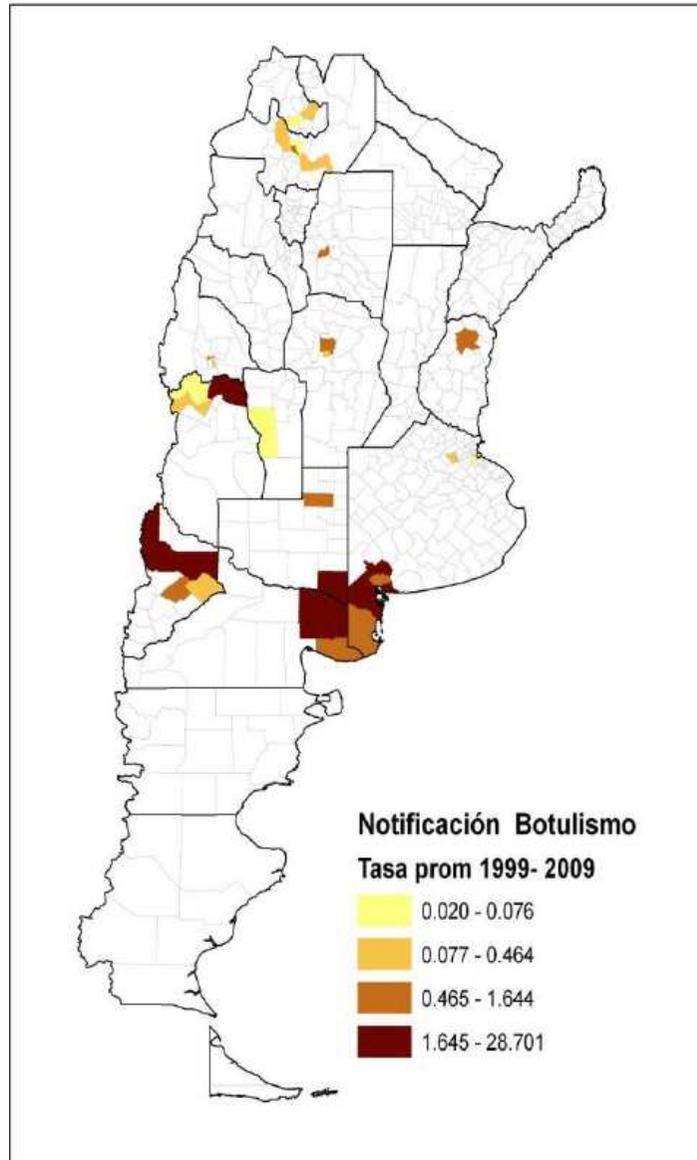


Fig. 1: Tasa de Notificación de casos SNVS (1999-2009)

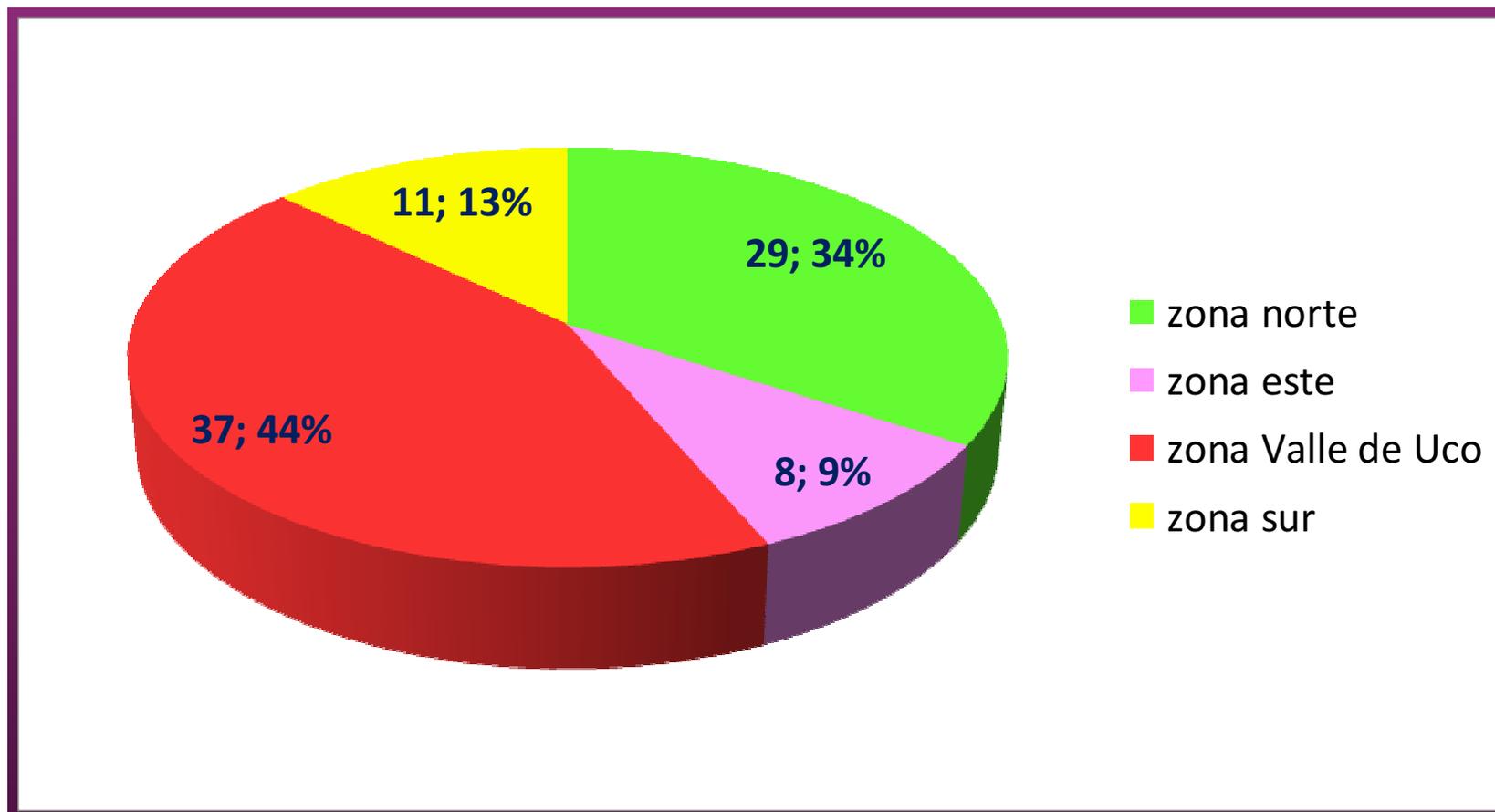


Botulismo del lactante
Casos Acumulados hasta la 29ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2016 - 2017

PROVINCIA	2016		2017		Variación porcentual / Dif. absoluta 2017-2016 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2017-2016 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
CABA	0	0	1	1	1	1
Buenos Aires	5	4	9	1	4	-3
Córdoba	9	7	0	0	-9	-7
Entre Ríos	0	0	0	0	0	0
Santa Fe	0	0	0	0	0	0
Centro	14	11	10	2	-4	-9
Mendoza	3	3	6	0	3	-3
San Juan	3	2	0	0	-3	-2
San Luis	4	3	4	1	0	-2
Cuyo	10	8	10	1	0	-7
Corrientes	0	0	1	0	1	0
Chaco	0	0	1	0	1	0
Formosa	0	0	0	0	0	0
Misiones	0	0	0	0	0	0
NEA	0	0	2	0	2	0
Catamarca	0	0	1	1	1	1
Jujuy	0	0	0	0	0	0
La Rioja	0	0	0	0	0	0
Salta	2	2	0	0	-2	-2
Santiago del Estero	2	1	1	0	-1	-1
Tucumán	0	0	1	1	1	1
NOA	4	3	3	2	-1	-1
Chubut	0	0	0	0	0	0
La Pampa	0	0	1	0	1	0
Neuquén	3	3	0	0	-3	-3
Río Negro	4	2	0	0	-4	-2
Santa Cruz	0	0	0	0	0	0
Tierra del Fuego	0	0	0	0	0	0
Sur	7	5	1	0	-6	-5
Total PAIS	35	27	26	5	-25,7%	-22

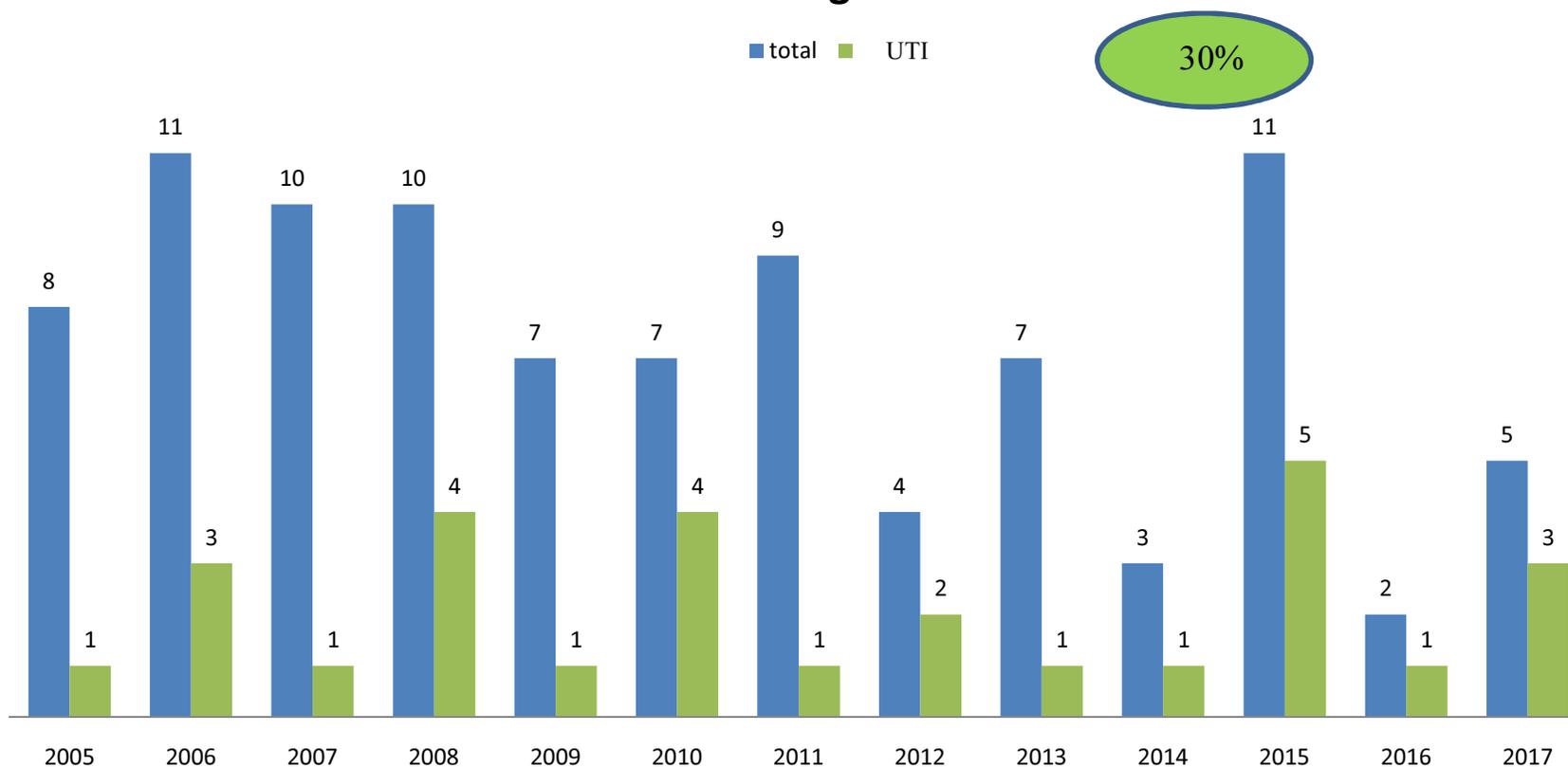
Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS -C2/SIVILA

Botulismo del lactante por región
Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti 2005-2017
(n 94)



Botulismo del lactante Internación Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti 2005-2017 (n 94)

Título del gráfico

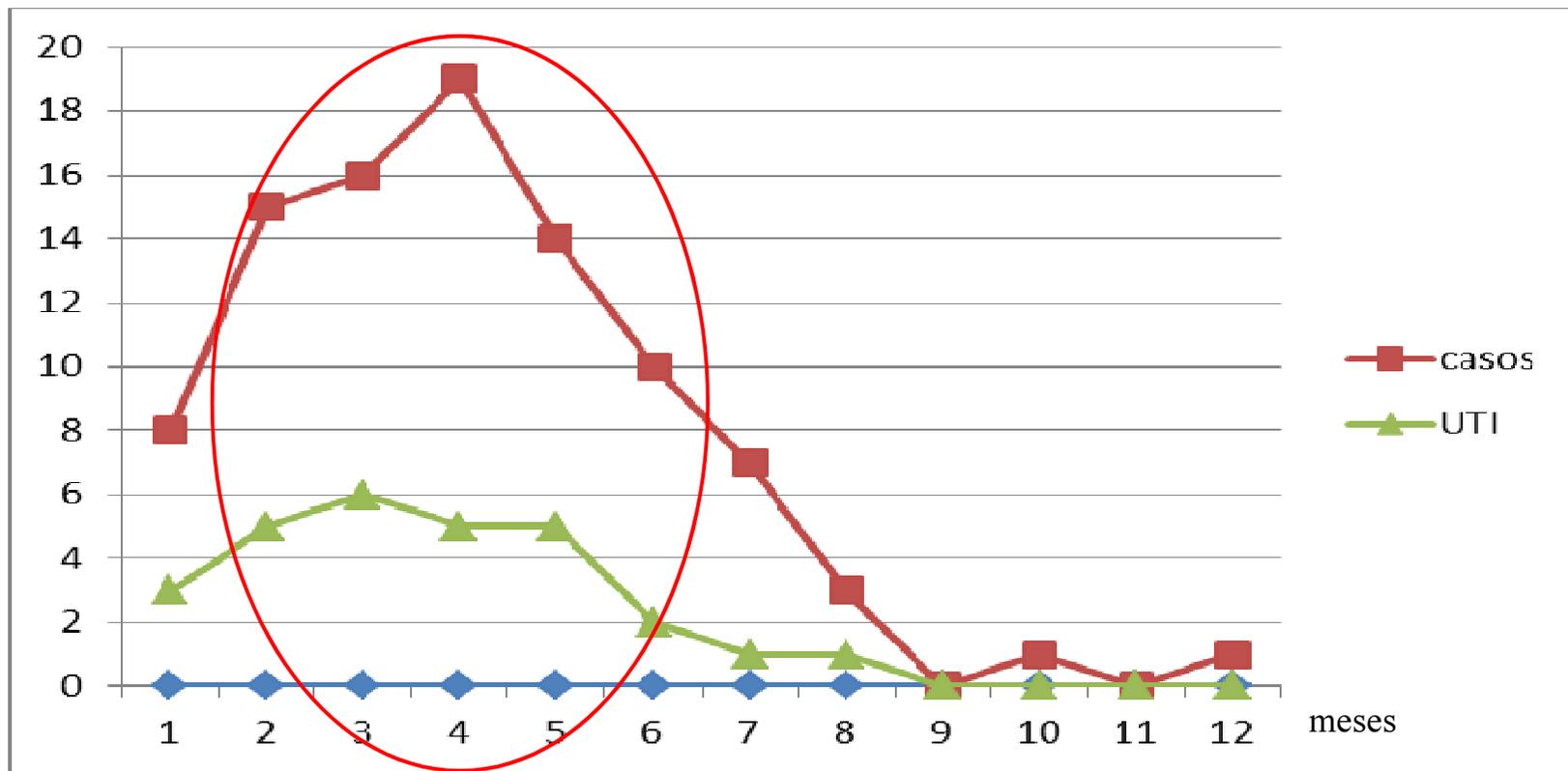


Botulismo del lactante por edad

Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti 2005-2017

(n 94)

80% \leq 6 meses
Md: 4 meses



Diagnóstico de laboratorio

❖ Investigación de toxina botulínica

Bioensayo de neutralización de toxina en ratones (Gold Standart)

Suero sanguíneo

Heces/fluido de enema

Aspirado gástrico

Alimento sospechoso

Tipificación serológica de la neurotoxina (neutralización con antitoxina mono y polivalente)

❖ Aislamiento de *C. Botulinum* (Siembra en medio selectivo, Tarozzi)

Heces

Alimento sospechoso

Otros métodos diagnósticos:

1-Métodos biológicos: Test CMAP

2-Celular: CBAP (Cell Based Potency Assay)
NCD (Neuronal cell based Assay)

3-Inmunológico:

Elisa, TRF Elisa, Endopeptidas Elisa,
ECLIA, ALISSA, Inmunocromatografía

**4-Métodos basados en Cromatografía y
Espectrometría de masa.**

5- Biología Molecular: PCR, Inmuno-PCR, Hibridización
Southern blot.

MUESTRA	CANTIDAD	OBSERVACIONES
SUERO	6 - 7 ml Respetar cantidad	- Refrigerado 4-8°C (No congelar) - Envío Inmediato
MATERIA FECAL (*)	(≥ 5 g) En tubo o frasco estéril	- Refrigerada 4-8°C (No congelar) - Sin conservante ni medio de transporte
LAVADO GÁSTRICO VÓMITO	2-3 ml (mínimo) En tubo o frasco estéril	- Refrigerado 4-8°C (No congelar) - Ingestas recientes (< 4 horas)
ALIMENTOS SOSPECHOSOS	Envase original Todos los envases, abiertos y/o cerrados, incluso envases vacíos no lavados	- Refrigerado 4-8°C (No congelar) <u>Elaboración Casera:</u> Especificar tipo de producto, composición, conservación, fecha de elaboración, nombre y dirección de persona que elaboró. <u>Elaboración Comercial:</u> Conservar rótulo.

Botulismo: Diagnóstico

✦ Electromiografía

Aumento de potenciales musculares evocados con estimulación nerviosa de alta frecuencia (20-50 Hz)

Potenciales de acción motora abundantes, de baja amplitud y breves.

S95,2% E 100%

Tratamiento del Botulismo del lactante

LEVE	Sala general Medidas de sostén
MODERADO	Sala general o terapia intermedia Alimentación por sonda nasogástrica y monitoreo cardiovascular
GRAVE	UTI ARM, kinesioterapia, soporte nutricional, monitoreo cardiovascular permanente y medidas de sostén. Antitoxina botulínica equina ?
FULMINANTE	

Fuente: Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Botulismo del Lactante. Edición 2012. Ministerio de Salud

Antitoxina botulínica equina

Laboratorio Central de Salud Pública, Instituto Biológico
"Tomás Perón" -La Plata- Buenos Aires

- Realizar prueba de sensibilidad por inyección intradérmica de 0,1 ml de α -TBEq diluida 1:1000 en agua destilada.

lact - Prueba "positiva" reacción eritematosa y/o papulosa entre 10 y 30 minutos.

Prueb
adult - Desensibilización con α -TBEq diluida, SC, previa administración EV de dexametasona (0,2 mg/kg) o hidrocortisona (10 mg/kg); repetir a las 2-4 hs.

Desensibilización

- 1ª inyección: 0,05 ml diluida 1:20, subcutánea.
- 2ª inyección: 0,1 ml diluida 1:10, subcutánea.
- 3ª inyección: 0,3 ml diluida 1:10, subcutánea.
- 4ª inyección: 0,1 ml sin diluir, subcutánea.
- 5ª inyección: 0,2 ml sin diluir, subcutánea.
- 6ª inyección: 0,5 ml sin diluir, subcutánea.

Tabla N° 1. Antitoxina botulínica equina

<p>Bivalente (AB)</p> <p>Laboratorio Central de Salud Pública Instituto Biológico Dr. "Tomás Perón" Provincia de Buenos Aires, Argentina</p>	<p>Vial: 5.000 UI antitoxina A 5.000 UI antitoxina B</p>	
<p>HBAT</p> <p>(Cangene heptavalente de Canadá) (*)</p>	<p>Vial: 7.500 U antitoxina A; 5.500 U antitoxina B; 5.000 U antitoxina C; 1.000 U antitoxina D; 8.500 U antitoxina E; 5.000 U antitoxina F; 1.000 U antitoxina G.</p>	<p>Vida media en suero entre 5 y 7 días</p>

Inmunoglobulina humana botulínica (BIG-IV) (®BabyBIG)

Obtenida de plasma de dadores adultos previamente inmunizados con toxoide botulínico pentavalente.

Polvo liofilizado, contiene ~ 5% IG humana.

En 50 mgr. contiene como mínimo:

- 15UI Ac. neutralizantes contra toxina tipo A
- 4UI Ac. neutralizantes contra toxina tipo B

Vida media (\pm SD): 27.7 \pm 9.3 días

Dosis: 50 mg/kg (1 ml/kg)

Inmunoglobulina humana botulínica (BIG-IV) para el tratamiento del botulismo infantil (®BabyBIG)

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, California (24/2/1992-24/3/97). Aprobada por la FDA

Seguridad

Efecto adverso posible: *rubefacción facial transitoria.*

Eficacia

Disminución en:

1. hospitalización: *de 5,7 a 2,6 semanas y media de la hospitalización: 3,1 sem. (P<0,001)*
2. internación en UCIP: *3,2 sem. (P<0,001)*
3. media ARM: *2,6 sem. (P<0,01)*
4. media alimentación EV o SNG. : *6,4 sem. (P<0,001)*

Equine Botulinum Antitoxin for the Treatment of Infant Botulism[∇]

Elida E. Vanella de Cuetos,^{1†*} Rafael A. Fernandez,^{2†} María I. Bianco,^{2†§} Omar J. Sartori,³
María L. Piovano,¹ Carolina Lúquez,^{2‡} and Laura I. T. de Jong²

Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Pediátrico Humberto J. Notti, Mendoza, Argentina¹; Area Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina²; and Area de Epidemiología, Hospital Pediátrico Humberto J. Notti, Mendoza, Argentina³

TABLE 2. Results of safety and primary and secondary efficacy in 49 patients with infant botulism

Parameter	Value for the group		P value
	Untreated	EqBA-treated	
No. of patients	18	31	
Age (mos.) at admission (mean ± SEM [range])	4.0 ± 0.5 (1–7)	3.5 ± 0.3 (1–7)	NS ^b
Outcome variable (mean ± SEM [range])			
<u>Length of hospital stay (days)</u>	52.6 ± 6.8 (19–130)	28.7 ± 2.1 (12–60)	0.0007
<u>Length of ICU stay (days)^a</u>	28.3 ± 4.3 (8–89)	17.1 ± 0.9 (8–30)	0.0036
<u>Duration of mechanical ventilation (days)</u>	25.4 ± 4.5 (7–88)	14.3 ± 0.9 (7–29)	0.0155
<u>Duration of tube or intravenous feeding (days)</u>	49.2 ± 6.1 (19–120)	24.8 ± 1.8 (12–50)	0.0001
Incidence of complication (no. of positive patients/total no. of patients [%])			
<u>Bacteremia (sepsis)</u>	12/18 (66.7%)	6/31 (19.4%)	0.0017
Pneumonia at admission	14/18 (77.8%)	20/31 (64.5%)	NS
<u>Pneumonia during mechanical ventilation</u>	18/18 (100%)	19/31 (61.3%)	0.0018
Incidence of sequelae (no. of positive patients/total no. of patients [%])			
<u>Severe hypotonia</u>	4/18 (22.2%)	0/31 (0%)	0.0144
Laryngeal stenosis	1/18 (5.6%)	0/31 (0%)	NS

^a ICU, intensive care unit.

^b NS, not significant.

CONCLUSIONES

- El botulismo es una enfermedad presente en nuestro país, en la actualidad, la forma más frecuente es el botulismo del lactante
- El bioensayo de neutralización de toxina en ratones es el patrón de oro para el diagnóstico
- Es necesario mantener alto índice de sospecha y aplicar las medidas terapéuticas adecuadas.
- La antitoxina botulínica heteróloga se indica en forma precoz en el botulismo alimentario y por heridas y es una opción en el lactante ante la carencia de antitoxina botulínica humana.

LABORATORIOS DE REFERENCIA PARA DIAGNOSTICO DE BOTULISMO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS – ANLIS – “Dr. Carlos Malbrán”. SERVICIO DE BACTERIOLOGÍA SANITARIA.

Responsable: Dra. María Isabel Farace

Dirección: Av. Vélez Sársfield 563 – CP 1281 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel / Fax: (11) 4303-2333 int 103 – (11) 4303-1806.

Particular: (11) 4292-2143 o 4299-7597. Celular (11) 15-5765-8760

E-mail: mifarace@anlis.gov.ar, mifacace@hotmail.com

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS – DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA - ÁREA MICROBIOLOGÍA – LABORATORIO DE BOTULISMO

Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

Responsable: Dr. Rafael A. Fernández

Dirección: Av. Libertador 80. Centro Universitario. (5500) Mendoza. Argentina.

Tel: (261) 449 4112 y (261) 4135000 int 2626. Fax FCM Decanato (261) 449 4047.

E-mail: rafael.fernandez@fcm.uncu.edu.ar

INSTITUTO BIOLÓGICO “DR. TOMAS PERON” DE LA PLATA

Dirección: Colectora de Av. Antártida Argentina e/ 525 y 526 - CP 1900 –Tolosa – La Plata

Tel. (0221) 424-6090 ó 483-2039 Fax (0221) 421-7630

E-mail: lcsp@ms.gba.gov.ar

Página web: www.ms.gba.gov.ar/Laboratorio/index.html

Horario de atención: lunes a viernes de 07.00 a 14.00 hs



www.ms.gov.ar

DISTRIBUCIÓN DE ANTITOXINA

**PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES ZONÓTICAS
(PRONCEZ) - DIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA**

Dirección: Av. 9 de Julio 1925, piso 9 C1073ABA – CABA

Tel: (11) 4379-9043

<http://www.msal.gov.ar/zoonosis/>