Tren de las regiones: Botulismo

Dra Andrea Falaschi
Pediatra Infectóloga SAP . Servicio Epidemiología
Hospital Dr H J Notti
Presidente SAP FILIAL MENDOZA
Comité de Infectología SAP Filial Mendoza
Prof. Asociada Cátedra de Enfermedades Infecciosas- UM

Botulismo

- Enfermedad neuroparalítica aguda, afebril, simétrica, descendente y flácida producida principalmente por toxina *Clostridium botulinum*

- *Enfermedad de denuncia obligatoria .Emergencia salud pública*

- Bacilo gram (+)Anaerobio formador de esporas ubicuas en la tierra y el polvo(resistentes al calor)

- Productor neurotoxina (termolábil)

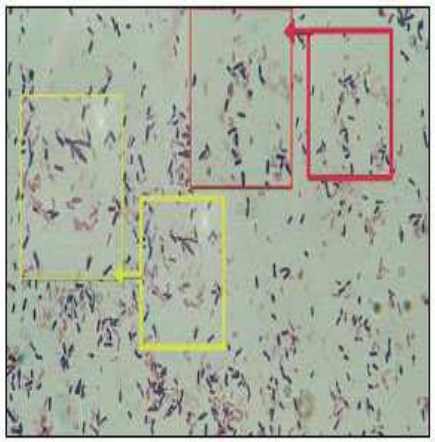


Figura 2. Se observa la morfología de *Clostridium botulinum* y sus esporas obtenidas de la miel ingerida por paciente de siete meses con botulismo infantil. Recuadro rojo esporas. Recuadro amarillo: bacilos.

Rev. chil. infectol. v.26 n.2 Santiago abr. 2009

Toxinas antigénicas de *Clostridium botulinum*

Serotipos:

A B C D E F G

C. baratii *C.butyricum*

C .argentinense

Cepas bivalentes:

Af Ab Ba Bf

Hombre

Animales

(pájaros y mamíferos)

Bernard Poulian Why are Botulism neurotoxims producing bacterias so diverse. Toxins 2019

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 (terrrorismo)**

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

Parálisis fláccida simétrica descendente

paro respiratorio

El botulismo alimentario enfermedad de notificación obligatoria, desde 1960 por la Ley Nacional 15465 es parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
Desde 2001se 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 e inmediata** (dentro de las 24 horas).

Notificación: POR SNVS 2.0:

Estrategia: Clínica y de Laboratorio. **Modalidad:** individual.

Periodicidad: inmediata.

Instrumento de recolección: SNVS 2.0 (para uso interno hospitalario se puede utilizar ficha epidemiológica y cargar a en SNVS 2.0 del SISA)

Brote SE 20 -2019 CABA

- En la SE 20 se registraron en la CABA **dos casos** de botulismo relacionados al consumo del producto **Hummus, garbanzo orgánico, marca TSUKI MACRO VEGAN.**

- El Laboratorio Nacional de Referencia INEI-ANLIS-Carlos Malbrán **identificó la toxina botulínica A** en las muestras de los casos y en el producto.

- Se realizó la **alerta** oportunamente **a la población y** ante la confirmación del diagnóstico **la Dirección General de Higiene y Seguridad Alimentaria de la Ciudad de Buenos Aires** junto con la **ANMAT** dispusieron el **cese de la elaboración y ve**nta del producto y todas las autoridades sanitarias del país continúan trabajando en las medidas para **alertar a la población** y **prevenir nuevos casos de enfermedad**.

BOTULISMO

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

- Síndrome gastrointestinal: sequedad de boca(51%) nauseas, cólicos, diarrea y luego constipación.
- Parálisis de nervios craneanos:

  midriasis paralítica (55%) visión borrosa (91%)

  Diplopía (87%), ptosis palpebral (79%)

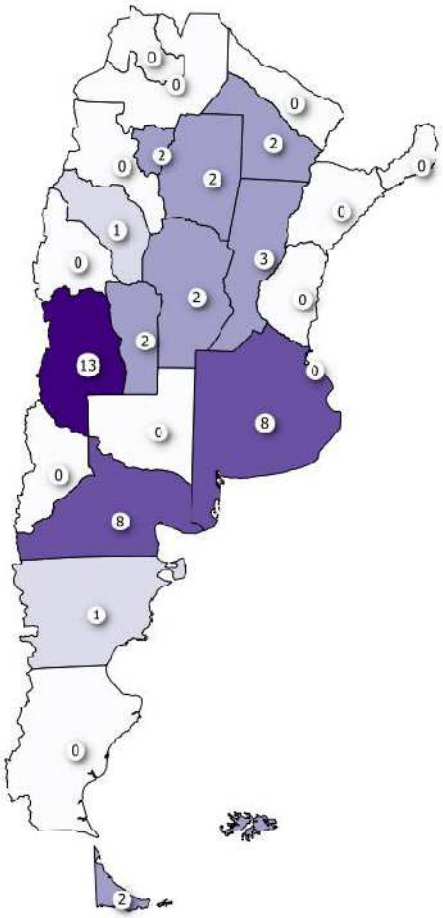
  Disartria

  Disfagia

  Disfonía
- Parálisis descendente, simétrica
- Disautonomía: (taquicardia HTA, arritmia,etc)
- El paciente se mantiene alerta y afebril

Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo alimentario / Aldo Sergio Saracco y Rafael Fernández. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, edición 2016

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



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

Botulismo

Casos Acumulados Hasta la 20ª semana epidemiológica

PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2018 - 2019

PROVINCIA	2018		2019		Variación porcentual / Dif. absoluta 2019-2018 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2019-2018 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Buenos Aires	4	1	2	1	-2	0
CABA	0	0	2	2	2	2
Córdoba	0	0	0	0	0	0
Entre Ríos	0	0	1	0	1	0
Santa Fe	3	0	1	0	-2	0
Centro	**7**	**1**	**6**	**3**	**-1**	**2**
Mendoza	1	0	0	0	-1	0
San Juan	2	0	0	0	-2	0
San Luis	0	0	1	0	1	0
Cuyo	**3**	**0**	**1**	**0**	**-2**	**0**
Corrientes	1	0	0	0	-1	0
Chaco	0	0	0	0	0	0
Formosa	0	0	0	0	0	0
Misiones	0	0	0	0	0	0
NEA	**1**	**0**	**0**	**0**	**-1**	**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	1	0	1	0
Santiago del Estero	0	0	1	0	1	0
Tucumán	0	0	0	0	0	0
NOA	**0**	**0**	**2**	**0**	**2**	**0**
Chubut	0	0	1	0	1	0
La Pampa	1	0	6	4	5	4
Neuquén	0	0	1	0	1	0
Río Negro	0	0	0	0	0	0
Santa Cruz	0	0	0	0	0	0
Tierra del Fuego	0	0	0	0	0	0
Sur	**1**	**0**	**8**	**4**	**7**	**4**
Total PAIS	**12**	**1**	**17**	**7**	**5**	**6**

***Fuente**: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud*

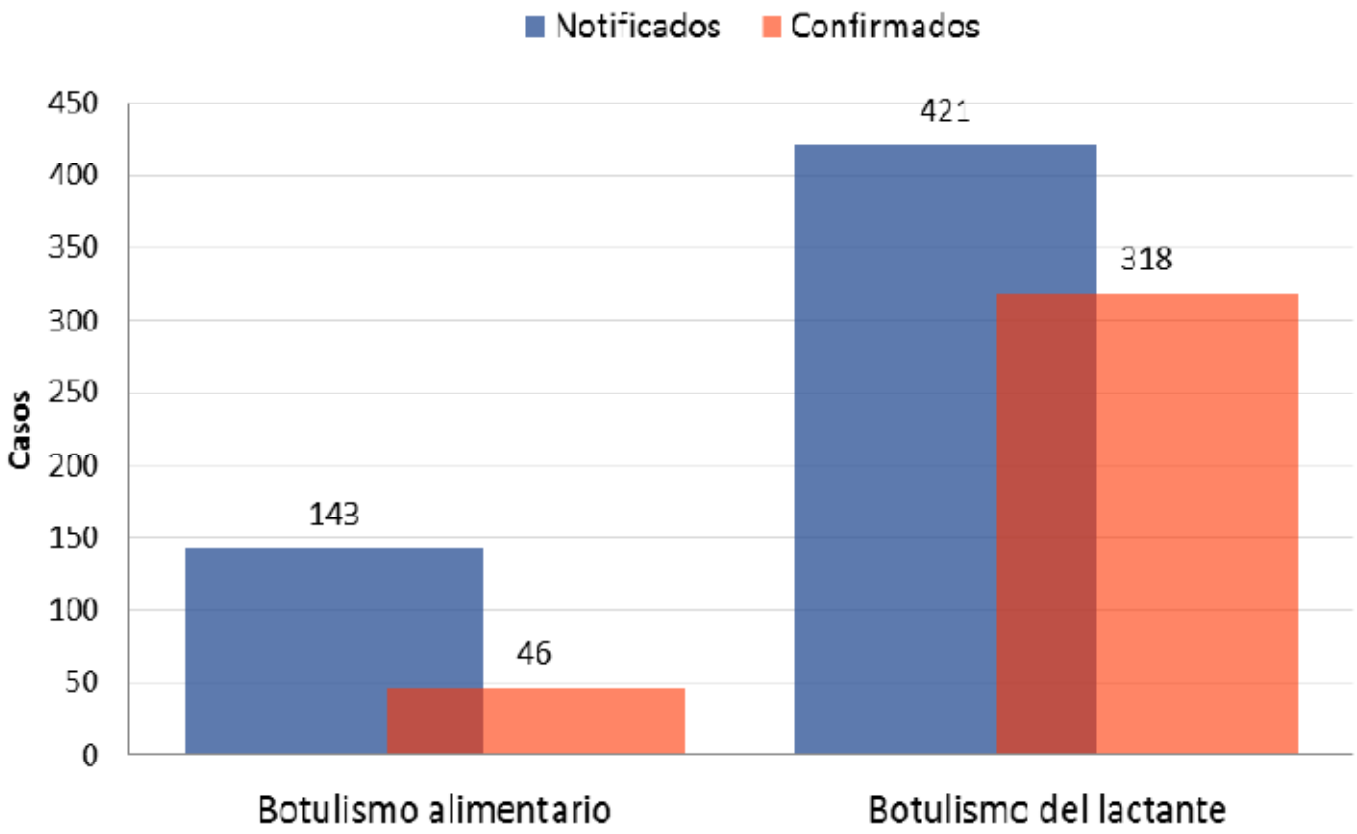
Recordar definiciones de caso:

Caso sospechoso: visión borrosa, seguida de diplopia, disfagia, sequedad mucosa, y ptosis palpebral, bilateral descendente con conservación de estado de conciencia.

Caso confirmado: caso sospechoso con identificación de toxina botulínica suero, en contenido gástrico, o en contenido intestinal(materia fecal) o en alimento o que tenga nexo epidemiológico confirmado.

Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo alimentario / Aldo Sergio Saracco y Rafael Fernández. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, edición 2016

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

DATOS MENDOZA 2018 FUENTE: DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA

BOTULISMO POR DEPARTAMENTO /TODAS LAS FORMAS
MENDOZA/AÑOS 2013 A 2018 / CASOS NOTIFICADOS

Evento	Departamento de Residencia	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Botulismo alimentario	General Alvear	1					1
	San Rafael	3	4	1			
	Tunuyán			3			
	Total	**4**	**4**	**4**			**1**
Botulismo del lactante	Capital	1		1		1	
	General Alvear	1		2	1		
	Godoy Cruz					1	
	Guaymallén		3	1	1	5	
	Junín						3
	Las Heras	1		2		1	
	Luján de Cuyo					1	1
	Maipú			2		1	
	Malargüe				1		
	San Carlos	1		1	1	2	1
	San Rafael	2	3	5		1	2
	Tunuyán				1	1	
	Tupungato	2	1	1	1	2	2
	Ignorado	1					
	Total	**9**	**7**	**15**	**6**	**16**	**9**
Botulismo por herida	**Godoy Cruz**				**1**		
	Total				**1**		

Departamento Epidemiología Mendoza

Caso clínico:

- Paciente **de 2 meses** , domiciliado en **Tunuyán, Mendoza.** Consulta hospital periférico en mayo de 2017. 12 hs previas CVAS, antecedente de **constipación, succión débil, llanto débil, hipotonía**, relleno capilar enlentecido, **sospecha de sepsis**, presenta **Paro Cardio respiratorio** al colocar CVC, se realizan maniobras de RCP, se plantea diagnóstico **Sepsis**, foco meníngeo a descartar , **lactante hipotónico** , se toman Hemocultivos y se realiza expansión y comienza con ceftriaxona, se **deriva a centro mayor complejidad**.

- Llega UCIP Notti ingresa en **ARM** y requiere inotrópicos, se le solicita analítica de Sepsis, se realiza PL, (LCR normal) y **análisis de toxina botulínica en suero y MF y cultivo de materia fecal .**
- **Se obtienen resultados positivos para *Clostridium Botulinum* en MF y toxina A en suero y MF.**
- Recibe **antitoxina heptavalene.** Permanece en **ARM 19 días** pasa a sala se da de alta con una muestra de MF negativa para CB.
- Durante la externación, recupera sostén cefálico

Caso clínico:

- **Un mes posterior** al alta **reingresa por guardia** derivado por pediatra de cabecera por **hipotonía generalizada y perdida de pautas madurativas.**
- Mal estado general mala perfusión ,cianosis, insuficiencia respiratoria
- **Ingresa a UCIP en ARM** con diagnóstico presuntivo de Botulismo del lactante y Neumonía por bronco aspiración
- **Muestras enviadas al ingreso de MF y suero dieron CB positivo y toxina presente en suero y MF**
- Recibió **antitoxina equina 500 UI/kg** a las 24hs del reingreso y ampicilina sulbactam por 7 días
- **Permaneció 59 días en UCI** : 4 días con inotrópicos, 34 días en ARM, 11 días en VNI.
- Presentó sobreinfección por VSR**, IACS** Bacteremia asociada a Catéter por *SAMS* e ITU por *Pseudomona Aeruginosa*, que requirieron tratamiento antibiótico específico. Requirió consulta con **fonoaudiología y kinesioterapia respiratoria** frecuente.
- Alta con **3 muestras de MF negativas** para toxina y cultivo negativo.

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

***Tríada 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 autonómica(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

Viento

Consumo miel

Ingesta hierbas

Intestino grueso

Colonización transitoria

Germinan

Multiplican

Producen toxina

Inhibición flora intestinal

Niños pequeños

Destete

Atb

Disminución motil. intestinal

Botulismo del lactante:

Caso sospechoso: todo niño menor de 1 año que presente hipotonía, con disminución de la fuerza muscular, constipación de 3 o más días y uno o más de los siguientes signos: reflejo fotomotor lento, oftalmoplejía externa, estrabismo, ptosis palpebral, llanto ronco o débil, disminución del reflejo de succión y deglución(disfagia, babaeo, dificultad alimentaria) disminución del reflejo tusígeno, perdida de la sonrisa social, facie inexpresiva, letargo, indiferencia.

Caso confirmado: caso sospechoso con identificación de la toxina botulínica específica principalmente en las heces y con menor frecuencia en el suero

Botulismo del lactante

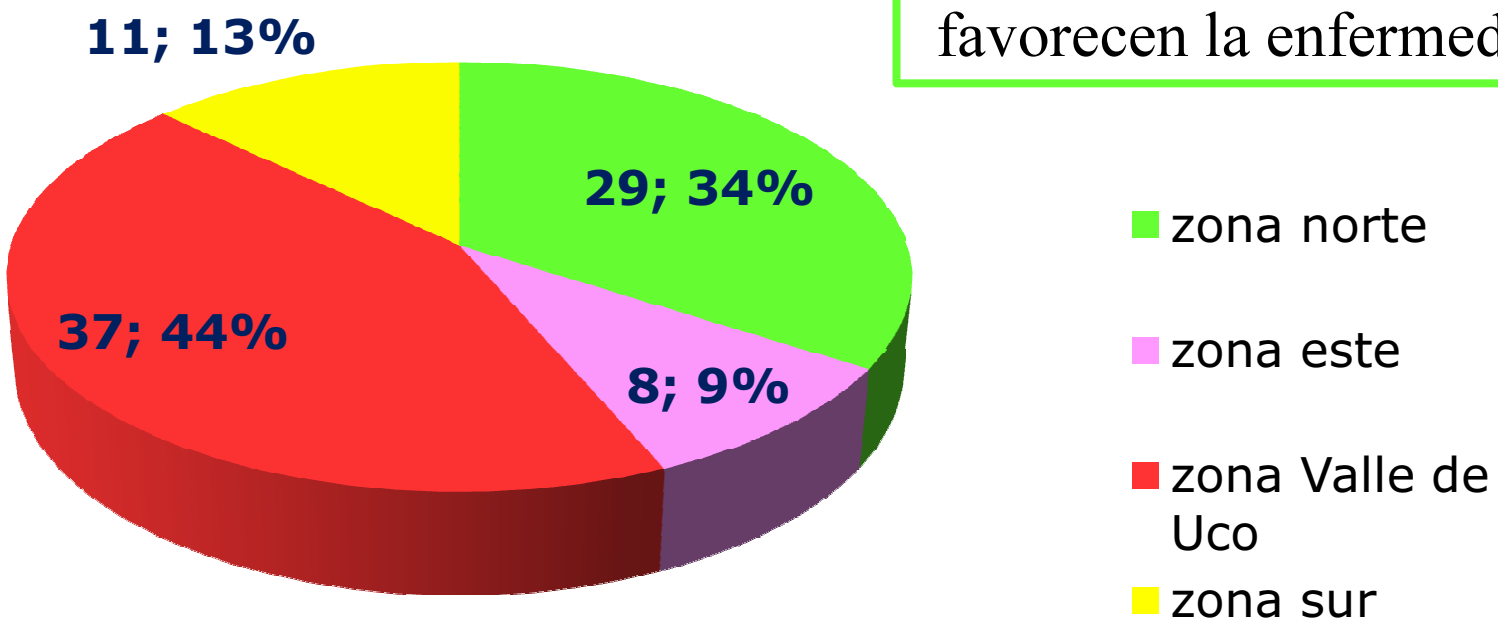
Criterios de severidad del cuadro clínico	
Leve	Constipación, facies inexpresiva, ptosis palpebral. Sin dificultad para tragar o alimentarse
Moderado	Se agrega alteraciones de los reflejos de succión y deglución. Disminución del reflejo nauseoso y tusígeno.
Grave	Se adiciona trastornos en la mecánica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

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

Botulismo del lactante por región
Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti 2005-2019

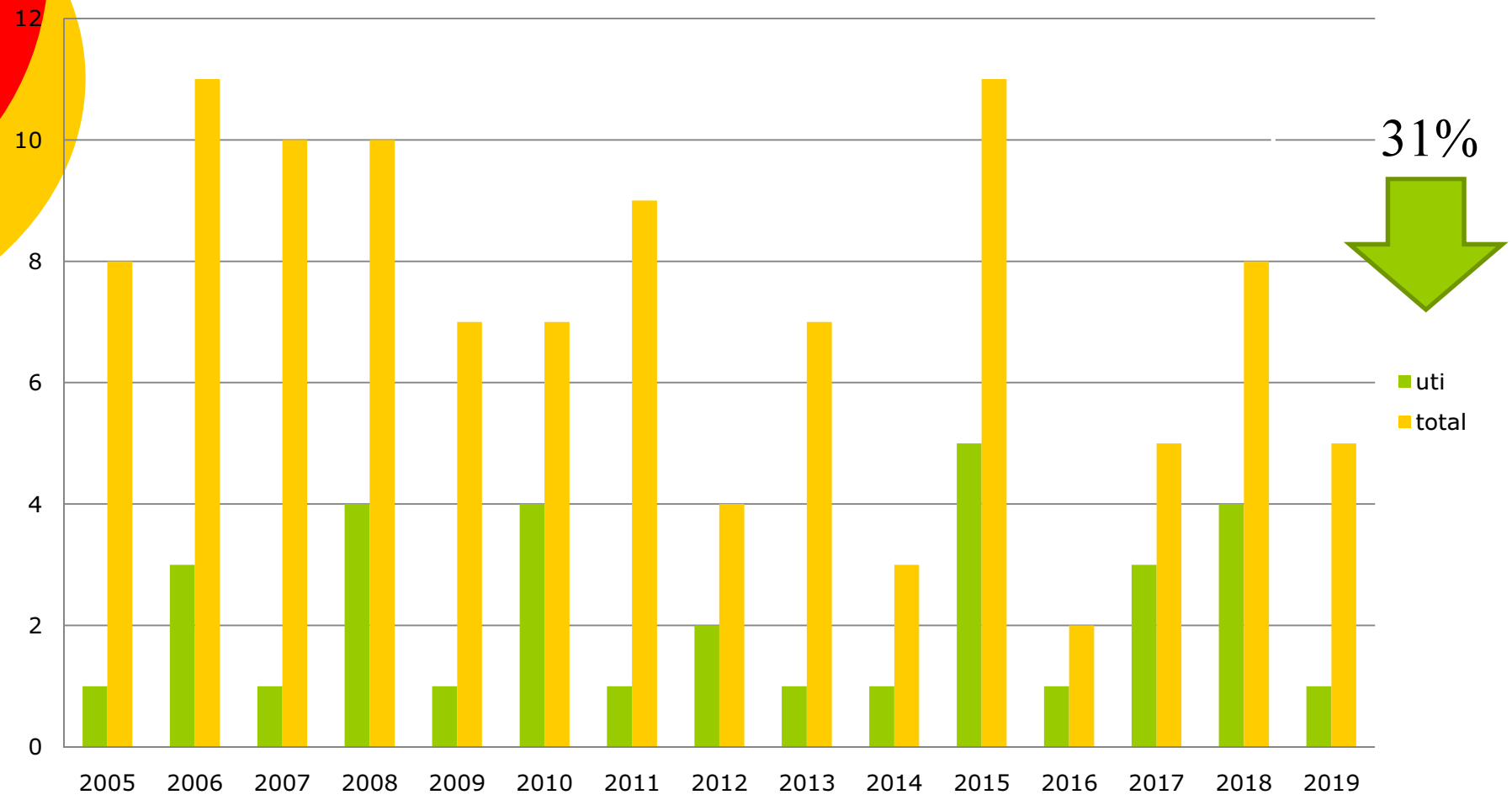
(n :107)

Climas secos y ventosos y esporas en los suelos favorecen la enfermedad



Servicio de Epidemiología Hospital Dr H Notti Mendoza

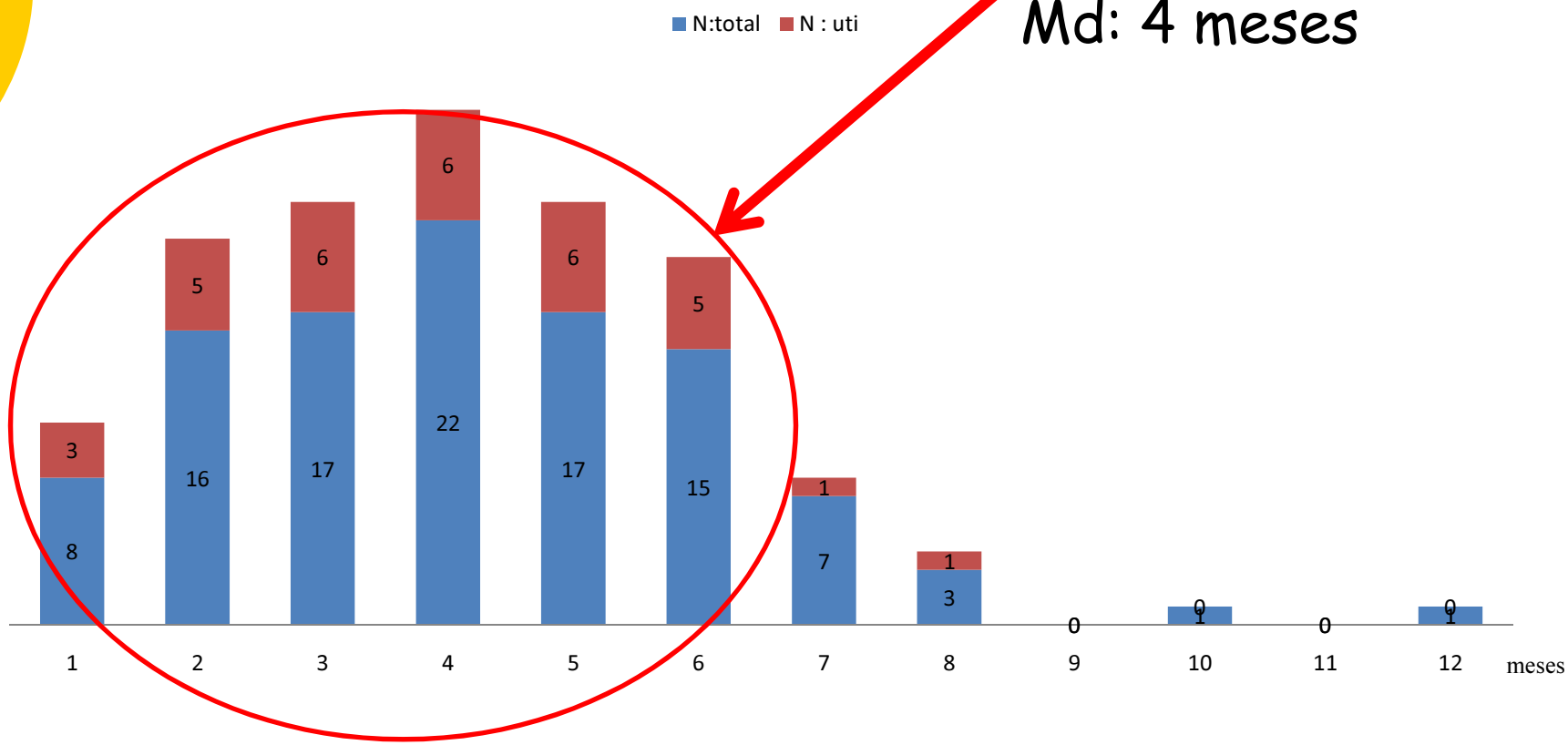
Botulismo del lactante Internación
Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti 2005-2019 (n 107)



Servicio de Epidemiología Hospital Dr H Notti Mendoza

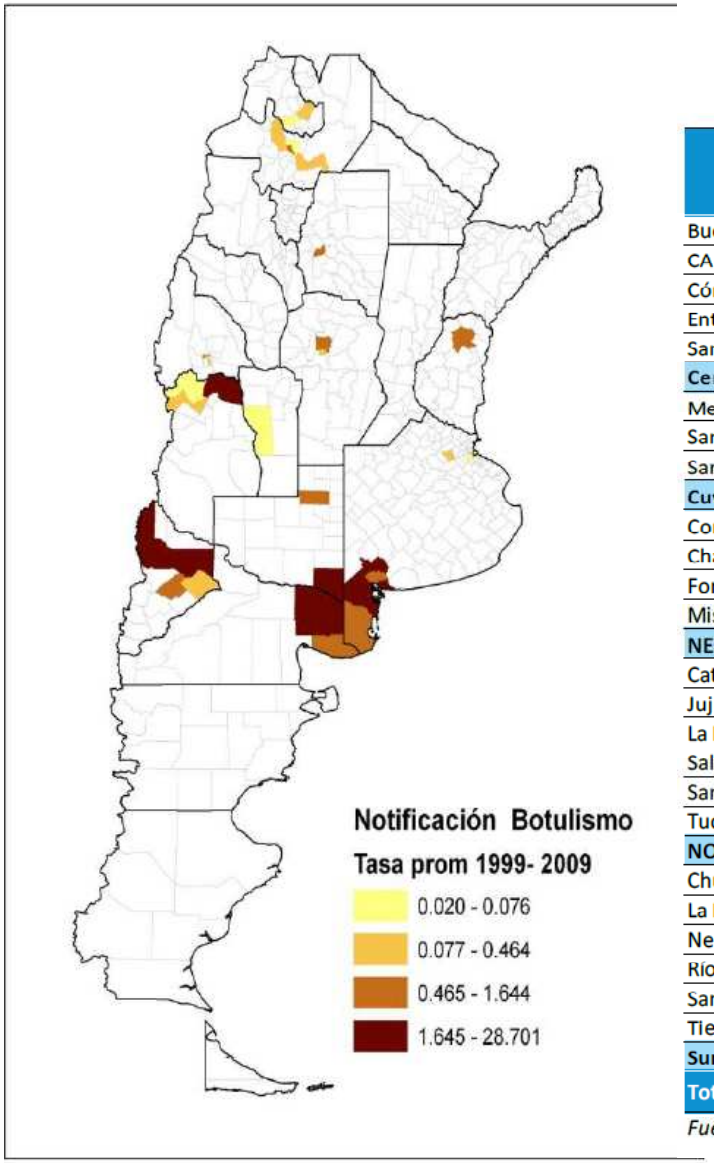
Botulismo del lactante por edad
Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti 2005-2019
(n107)

89% ≤ 6 meses
Md: 4 meses



Servicio de Epidemiología Hospital Dr H Notti Mendoza

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



Botulismo del lactante
Casos Acumulados Hasta la 16ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2018 - 2019

PROVINCIA	2018		2019		Variación porcentual / Dif. absoluta 2019-2018 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2019-2018 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Buenos Aires	8	4	2	1	-6	-3
CABA	0	0	0	0	0	0
Córdoba	0	0	0	0	0	0
Entre Ríos	0	0	0	0	0	0
Santa Fe	0	0	0	0	0	0
Centro	**8**	**4**	**2**	**1**	**-6**	**-3**
Mendoza	4	2	1	1	-3	-1
San Juan	2	0	3	3	1	3
San Luis	3	1	2	1	-1	0
Cuyo	**9**	**3**	**6**	**5**	**-3**	**2**
Corrientes	1	0	0	0	-1	0
Chaco	0	0	0	0	0	0
Formosa	0	0	0	0	0	0
Misiones	0	0	0	0	0	0
NEA	**1**	**0**	**0**	**0**	**-1**	**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	2	1	2	1
Santiago del Estero	0	0	1	0	1	0
Tucumán	0	0	0	0	0	0
NOA	**0**	**0**	**3**	**1**	**3**	**1**
Chubut	0	0	0	0	0	0
La Pampa	3	2	0	0	-3	-2
Neuquén	0	0	0	0	0	0
Río Negro	1	1	1	1	0	0
Santa Cruz	2	2	0	0	-2	-2
Tierra del Fuego	0	0	0	0	0	0
Sur	**6**	**5**	**1**	**1**	**-5**	**-4**
Total PAIS	**24**	**12**	**12**	**8**	**-12**	**-4**

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud

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

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

Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo alimentario

Edición digital 2016

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 (humana, equina ?)
FULMINANTE	

Fuente: Guía de Prevención, Diagnostico, 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 intradermica de 0,1 ml de a-TBEq diluida 1:1000 en agua destilada.

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

- Desensibilizacion con a-TBEq diluida, SC, previa administracion EV de dexametasona (0,2 mg/kg) o hidrocortisona (10 mg/kg):

lac

infus

Prueb

adult

repetir a las 2-4 hs.

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

Tabla Nº 1. Antitoxina botulínica equina		
Bivalente (AB) Laboratorio Central de Salud Pública Instituto Biológico Dr. "Tomás Perón" Provincia de Buenos Aires, Argentina	Vial: 5.000 UI antitoxina A 5.000 UI antitoxina B	Vida media en suero entre 5 y 7 días
HBAT (Cangene heptavalente de Canadá) (*)	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.	

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 (±SD): 27.7±9.3 días

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

Arnon S et al. N Engl J Med 2006; 354:462-71

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

Arnon S et al. N Engl J Med 2006; 354:462-71

CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, Nov. 2011, p. 1845–1849 Vol. 18, No. 11
1556-6811/11/$12.00 doi:10.1128/CVI.05261-11
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

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 Jong[2]

Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Pediátrico Humberto J. Notti, Mendoza, Argentina[1]; Area Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina[2]; and Area de Epidemiología, Hospital Pediátrico Humberto J. Notti, Mendoza, Argentina[3]

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])			
Length of hospital stay (days)	52.6 ± 6.8 (19–130)	28.7 ± 2.1 (12–60)	0.0007
Length of ICU stay (days)[a]	28.3 ± 4.3 (8–89)	17.1 ± 0.9 (8–30)	0.0036
Duration of mechanical ventilation (days)	25.4 ± 4.5 (7–88)	14.3 ± 0.9 (7–29)	0.0155
Duration of tube or intravenous feeding (days)	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 [%])			
Bacteremia (sepsis)	12/18 (66.7%)	6/31 (19.4%)	0.0017
Pneumonia at admission	14/18 (77.8%)	20/31 (64.5%)	NS
Pneumonia during mechanical ventilation	18/18 (100%)	19/31 (61.3%)	0.0018
Incidence of sequelae (no. of positive patients/total no. of patients [%])			
Severe hypotonia	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 alimentario es una emergencia de salud pública, su denuncia es obligatoria e inmediata
- El botulismo del lactante es la forma de presentación más frecuente en el país
- Cuando se sospecha la enfermedad se deben aplican las medidas terapéuticas adecuadas rápidamente.
- La antitoxina botulínica heteróloga en caso de ser necesaria, debe indicarse precozmente.

Gracias