

Botulismo del lactante en Argentina. Trabajo multicéntrico Infant botulism in Argentina. Multicentric work

Vanella, Elida¹; Fernández, Rafael²; Sartori, Omar¹; De Jong, Laura²; Piovano, María¹; Dávila, Elizabeth¹; Mosciaro, Marta¹; Pereyra, Beatriz¹; Farace María³; Cuervo, Paula²; Caballero, Patricia²; Saracco, Sergio⁴; Equipo Multicéntrico⁵

¹Hospital de Niños Dr. Humberto Notti, Ministerio de Salud Mendoza; ²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo; ³ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud Nación; ⁴Departamento Toxicología, Ministerio de Salud Mendoza
Equipo multicéntrico⁵: Bahía Blanca (Buenos Aires): Fabris, J; Palacio, K; Echegoyen, M; Peluffo, G; G. San Rafael (Mendoza): Bustos, N; Giaroli, G. Neuquén: Allende, D; Poidomani, A; Kaltenbach, G; Laffaye, F; Tomassone, R; Polischuk, M. Bariloche (Río Negro): Vallejo, M. San Juan: Ponce, J. La Pampa: Pérez, S; Moyano, M. Tucumán: Botta, P; Marcos, L. San Luis: Pujales, G. Jujuy: Aden, F. Salta: Méndez, G. Río Negro: Regliner, S. Buenos Aires: Caprotta, G; Fortini, Y; Vega, C; Landry, L; Zuazaga, M; Gallagher, R; Meregalli, C. Río Cuarto (Córdoba): Nieves, G.

*elidacuetos@gmail.com

Recibido: 5 de junio de 2022.

Aceptado: 30 de agosto de 2022.

Editores: Adolfo Rafael de Roodt y Laura Cecilia Lanari

Resumen. El botulismo del lactante (BL), es la forma más frecuente del botulismo humano en la actualidad, es una enfermedad "rara" o "huérfana" ya que afecta a menos del 0,05 % de la población. El objetivo del presente trabajo es determinar la incidencia del BL en la Argentina, evaluar el diagnóstico y tratamiento realizado, comparar la evolución y las secuelas al alta en pacientes con y sin tratamiento específico y, considerar las características climáticas (precipitaciones y vientos) y los estudios de muestras de suelos de las provincias con mayor cantidad de casos de BL. Presentamos un estudio multicéntrico, de cohorte (longitudinal) observacional, retrospectivo analizando las historias clínicas de los pacientes con BL, que ingresaron a Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos con asistencia respiratoria mecánica, desde el 1 de enero de 2010 hasta 31 de diciembre de 2013. Se consideró: edad, sexo, días previos al ingreso hasta diagnóstico por laboratorio, total internación en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos con asistencia respiratoria mecánica, alimentación por sonda nasogástrica, tratamiento y secuelas. En Argentina entre 2010 al 2013 se registraron 216 casos de BL. En este trabajo se analizaron 79 pacientes provenientes de 11 provincias, que ingresaron a Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. La edad promedio de los pacientes ingresados fue de 4 meses, de los cuales 90% recibía alimentación materna. Dieciocho pacientes de seis provincias recibieron antitoxina botulínica equina. El promedio de días de enfermedad previos al ingreso fue de 2 días en los pacientes que recibieron tratamiento con antitoxina botulínica equina y 4 días en los pacientes no tratados. Diagnóstico de laboratorio (Toxina A y *Clostridium botulinum*) a los 5 días en los tratados con antitoxina botulínica equina, y a los 11,5 en los no tratados. En los pacientes tratados con antitoxina botulínica equina, el promedio de días de internación fue de 30 *versus* 70 días en los no tratados ($p=0,0001$). El promedio días en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de los pacientes tratados fue de 20 *versus* 54 días en los no tratados ($p=0,0001$). Los días de asistencia respiratoria mecánica en los tratados fue de 16 *versus* 43 días en los no tratados ($p=0,0001$) y los tratados requirieron 29 días de alimentación por sonda nasogástrica *versus* 70 días en los no tratados ($p=0,0001$). El 40% de los pacientes tratados presentaron neumonía asociada a respirador *versus* el 56% de los no tratados ($p=0,0038$), sepsis el 11% *versus* el 34% ($p=0,005$) y secuelas al alta 6% *versus* 64% ($p=0,0001$), respectivamente. En zonas con mayor número de casos, se observó una alta frecuencia de esporas en los suelos, asociado a clima seco y ventoso. Los resultados sugieren que el tratamiento precoz con antitoxina botulínica equina es una alternativa hasta disponer de inmunoglobulina botulínica humana. Los climas secos y ventosos favorecen la enfermedad.

Palabras clave: Botulismo del lactante; Diagnóstico; Tratamiento; Antitoxina Botulínica Equina; Clima.

Abstract

Infant botulism (BL), the most common form of human botulism today, is a "rare" or "orphan" disease as it affects less than 0.05% of the population. The objective of this work is to determine the incidence of BL in Argentina. Evaluate the diagnosis and treatment performed. To compare evolution and sequelae at discharge in patients with and without specific treatment. Consider the climatic characteristics (precipitations and winds) and the studies of soil samples from the provinces with the highest number of BL cases. We present a retrospective, observational, multicenter, cohort (longitudinal) study analyzing the medical records of patients with BL, who were admitted to Pediatric Intensive Care Units with mechanical ventilation, from January 1, 2010 to December 31, 2013.

The following were considered: age, sex, days prior to admission, until laboratory diagnosis, Pediatric Intensive Care Units, mechanical respiratory assistance, average hospital days, nasogastric tube feeding, treatment and sequelae. In the country, 216 cases of BL were registered between 2010 and 2013. We analyzed 79 who were admitted to Pediatric Intensive Care Units from 11 provinces. Average age 4 months. Maternal nutrition 90%. Eighteen patients (6 provinces) received equine botulinum antitoxin. Mean days of illness prior to admission: 2 in those treated with equine botulinum antitoxin and 4 in those not treated. Laboratory diagnosis (Toxin A and *Clostridium botulinum*) at 5 days in treated with equine botulinum antitoxin, at 11.5 in untreated. Patients with equine botulinum antitoxin average hospital days 30 vs 70 in untreated patients ($p=0.0001$). Mean Pediatric Intensive Care Unit days 20 vs 54 ($p=0.0001$) of mechanical respiratory assistance 16 vs 43 ($p=0.0001$) and nasogastric tube feeding 29 vs 70 ($p=0.0001$). Those treated presented ventilator-associated pneumonia 40% vs 56% ($p=0.0038$) and sepsis 11% vs 34% ($p=0.005$). Sequelae at discharge 6% vs 64% ($p=0.0001$) in those not treated. In areas with a higher number of cases, high frequency of spores in soils, dry and windy weather. The results suggest that early treatment with equine botulinum antitoxin is an alternative until human botulinum immunoglobulin is available. The dry and windy climates favor the disease.

Keywords: Infant Botulism; Diagnosis; Treatment; Equine Botulinum Antitoxin; Climate.

Introducción

El botulismo del lactante (BL) es la forma más frecuente de botulismo humano en la actualidad, está dentro del grupo de enfermedades “raras” o “huérfanas” ya que afecta a menos de 5 de cada 10.000 individuos, es decir, a menos del 0,05 % de la población. (Ministerio Salud de la Provincia de Buenos Aires 2015).

El BL es una toxiinfección que afecta a niños menores de un año. Es producida por la germinación, colonización y toxinogénesis de clostridios productores de neurotoxina botulínica en el intestino de los lactantes.

El principal agente productor es *Clostridium* (*C.*) *botulinum*, bacteria formadora de esporas. El suelo, su hábitat natural, es el principal reservorio y fuente de contaminación. Las esporas pueden encontrarse también en el polvo ambiental, en la ropa de cama, en la ropa de vestir, en la miel de abeja, de caña y en algunas hierbas medicinales (Arnon *et al.* 1979; Hauschild *et al.* 1988; Nevas *et al.* 2005; Bianco *et al.* 2008, 2009; Wojtacka *et al.* 2017).

Clínicamente se manifiesta como una parálisis flácida, simétrica y descendente, con déficit de los pares craneales, caracterizada por una fascie inexpresiva, con ptosis palpebral y oftalmoplejía (Spika *et al.* 1989; Midura 1996; Arnon 2004).

En el 95% de los casos de BL el primer síntoma es la constipación, que puede no ser suficientemente valorada por los padres.

Podemos describir como triada orientadora: la hipotonía, la constipación y el reflejo fotomotor lento o perezoso (Lentini *et al.* 1984). *Tabla 1.*

Las toxinas botulínicas identificadas hasta la fecha son las correspondientes a los grupos serológicos A, B y E (las más relacionadas con enfermedad humana) y las toxinas C, D, F y G (Suen *et al.* 1988; Acha y Szyfres 2001). Si bien *C. botulinum*

es el agente más frecuente, se han identificado casos producidos por otras especies, como *C. baratii* y *C. butyricum* (productores de neurotoxina F y E respectivamente) (Aureli *et al.* 1986; Acha y Szyfres 2011; Barash *et al.* 2005, Abe *et al.* 2008; Al-Sayyed 2009; Rao *et al.* 2021).

La enfermedad producida por toxina tipo A se ha relacionado con manifestaciones más graves que por los tipos B, E y F (Hall *et al.* 1985; Arnon 2004). La confirmación diagnóstica se realiza demostrando la presencia de toxina botulínica en contenido intestinal y/o en suero sanguíneo, y/o la presencia de *C. botulinum* en contenido intestinal, de los niños infectados (Arnon 2004)

El electromiograma (EMG) ayuda al diagnóstico. El signo característico en caso de intoxicación, es un incremento progresivo de los potenciales provocados con una estimulación nerviosa de alta frecuencia (20 a 50 Hz). Además, se observa un perfil característico de potenciales de acción motora francamente abundantes, de baja amplitud y breves. Un estudio inicial normal, no excluye el diagnóstico de BL (Ministerio de Salud 2012; Bernardor 2018; Rao *et al.* 2021).

El curso de la enfermedad es variable, puede manifestarse como una parálisis fulminante, semejante al Síndrome de Muerte Súbita Infantil (SMSI) o instalarse progresivamente. Los cuadros leves presentan pocos días de letargo, constipación y alimentación dificultosa, y no siendo siempre diagnosticados. Los casos moderados y graves deben ser hospitalizados, necesitando éstos últimos asistencia respiratoria mecánica (ARM) (Arnon 2004). Hasta 2006, todos los continentes habitados, excepto África, habían informado casos de botulismo del lactante. Casi todos los pacientes de América del Sur procedieron de nuestro país (Argentina: 366, Chile: 3, Venezuela: 1). Argentina es el segundo país en el mundo en incidencia de esta

enfermedad, después de EE.UU. (2.419 casos) (Ministerio de Salud 2012).

Los primeros casos fueron registrados en EE.UU. en el año 1976, en que se reconoció como una toxiinfección, distinta de la clásica forma de intoxicación alimentaria. Los dos primeros casos reportados en Argentina datan del año 1982, casi simultáneamente en Mendoza y Buenos Aires (Lentini *et al.* 1984; Gianantonio *et al.* 1984; Long 1985).

En el año 1999 esta enfermedad se incorporó en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) como evento de notificación obligatoria inmediata. En los últimos años, se notificó al SNVS un promedio de 1 caso por semana, datos que probablemente sean menores a los reales. Esto sería, debido a muchas veces a la falta de sospecha de la enfermedad y al sub-registro por casos de muerte súbita, ya que en nuestro país no se investiga de rutina la presencia de *C. botulinum* en estos casos.

En Argentina, entre 1982 y 2013 se han notificado un total de 763 casos de BL. Las provincias con mayor número de casos fueron: Buenos Aires (223), Mendoza (171), Neuquén (69), Río Negro (51), San Luis (48) y Córdoba (47).

El BL es una enfermedad infrecuente, que requiere de un alto índice de sospecha para su correcto diagnóstico (Koepke *et al.* 2008).

Si bien existe una antitoxina constituida por inmunoglobulinas humanas específicas (BabyBIG®) para su tratamiento, para muchos países es inaccesible debido a su elevado costo (US\$ ≈45.000 por tratamiento) (Long 2007; California Department of Public Health 2009).

Presentamos un estudio multicéntrico, de cohorte (longitudinal) observacional, retrospectivo analizando las historias clínicas de los pacientes internados con diagnóstico de BL en 11 provincias de Argentina durante el período 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2013.

Se evaluaron las historias clínicas de los pacientes internados en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de Hospitales de Buenos Aires, Córdoba, Jujuy, La Pampa, Mendoza, Río Negro, Neuquén, Salta, San Juan, San Luis y Tucumán. La confirmación del diagnóstico se realizó a través del Laboratorio de Botulismo del Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo (Mendoza) y/o del Servicio Bacteriología Sanitaria del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS - "Dr. Carlos G. Malbrán".

Como factor de riesgo se analizaron las características climáticas (precipitaciones y vientos)

y prevalencia de *C. botulinum* en muestras de suelos de todas las provincias que participaron del estudio.

Materiales y métodos

Metodología

Se analizaron las historias clínicas de pacientes con BL que ingresaron a UCIP, con ARM (asistencia respiratoria mecánica), con menos de siete días de evolución de la enfermedad, confirmada por laboratorio, desde 1 de enero de 2010 hasta 31 de diciembre de 2013.

Para la recolección de datos de las Historias Clínicas de los hospitales, se utilizó el mismo instrumento por parte de todos los investigadores. Los datos obtenidos no se utilizaron con fines distintos a los que motivaron su obtención y los investigadores preservaron la identidad de los titulares de los datos mediante mecanismos de anonimización.

Se consideraron para su análisis: edad, sexo, días de evolución previos al ingreso y el tiempo transcurrido hasta obtener el diagnóstico de laboratorio. Se evaluaron los días de permanencia en UCIP, días de ARM, días totales de internación y alimentación por sonda nasogástrica (SNG), en los pacientes que recibieron tratamiento específico con antitoxina botulínica equina (a-TBEq) respecto de los no tratados. Del mismo modo se consideraron las complicaciones y secuelas al alta.

Para el análisis de los datos los pacientes se separaron en dos grupos: los que recibieron o no recibieron tratamiento con a-TBEq. Ambos grupos recibieron igual tratamiento de sostén (de acuerdo a Tseng-Ong y Mitchell 2007): rehidratación y compensación hemodinámica, alimentación enteral por SNG (sonda nasogástrica) y/o parenteral, kinesioterapia, asistencia respiratoria mecánica, enemas evacuantes, inotrópicos, hemoderivados y antibióticos (cuando fueron necesarios por clínica o laboratorio).

Antitoxina:

La a-TBEq empleada fue bivalente (AB) elaborada por el Laboratorio Central de Salud Pública - Instituto Biológico "Dr. Tomás Perón" Provincia de Buenos Aires.

Previo a la administración de a-TBEq, por tratar de suero heterólogo se realizó previamente prueba de sensibilidad y desensibilización (Ministerio de Salud 2012). La dosis de a-TBEq fue de 500 UI/kg de peso corporal, administrada por vía endovenosa, diluida 1/10 en solución fisiológica. La a-TBEq se administra a los pacientes en dosis única (Vanella *et al.* 2011).

Diagnóstico de laboratorio

La confirmación del diagnóstico por laboratorio se realizó en el Laboratorio de Botulismo del Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo para todos los pacientes de Mendoza y San Juan, 3 de Córdoba y 1 de Tucumán; el resto de los pacientes fueron diagnosticados por el Servicio Bacteriología Sanitaria del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS “Carlos G. Malbrán”. Se realizaron los siguientes estudios:

- En materia fecal (obtenida por defecación o mediante enema salina evacuante): presencia de neurotoxina botulínica (NTBo) realizando el bioensayo en ratones (gold standard) y cultivo de *C. botulinum* por siembra en medio Medio Tarozzi. Las muestras fueron incubadas 4 días en anaerobiosis a 35°C para la posterior identificación de NTBo en el sobrenadante. La tipificación serológica de las NTBo se realizó por pruebas de neutralización con antitoxinas específicas poli y monovalentes (Área Microbiología. Dto. Patología. FCM, UNCuyo).

- En sangre: NTBo en suero sanguíneo por bioensayo en ratones (Área Microbiología. Dto. Patología. FCM, UNCuyo).

Aunque algunas muestras de suero pueden arrojar falsos negativos (~50%) debido a la presencia intermitente de toxina en sangre, y/o en nivel insuficiente para su detección es importante su estudio (Ministerio de Salud 2012).

Evaluación de características climáticas

Para evaluar las características climáticas se consideraron:

- Datos publicados por el Servicio Meteorológico Nacional-Argentina, con el fin de conocer características ambientales de precipitaciones, temperatura y vientos. (<https://www.smn.gov.ar/estadisticas>).

- Estudios de suelos realizados por el Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo (Ministerio de Salud 2016).

Estadísticos:

El análisis estadístico fue realizado con Statistix 7.0; Analytical Software, Tallahassee, FL. Las diferencias estadísticas fueron evaluadas con el test Mann-Whitney, con un nivel de significación $p \leq 0,05$.

Resultados

En el periodo estudiado en el país se registraron 216 casos de BL. Se analizaron 79 historias clí-

nicas de pacientes que ingresaron a UCIP con ARM con menos de siete días de evolución de la enfermedad.

Se excluyeron los pacientes que no cumplían con estos requisitos como es el caso de Jujuy.

Se separó a los pacientes procedentes de Bahía Blanca, del resto de los provenientes de Buenos Aires, a fin de resaltar la cantidad de casos de BL que se presentaron en esa ciudad. *Tabla 2*.

De los 79 pacientes con ARM, 18 (de 6 provincias) recibieron antitoxina botulínica equina (a-TBEq) antes de los siete días del inicio de los síntomas neurológicos. *Figura 1*.

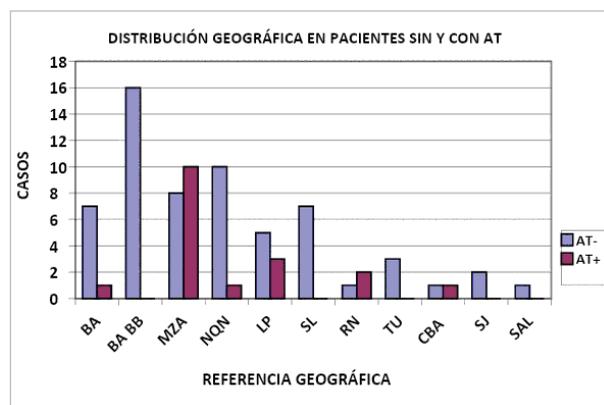


Figura 1. Pacientes por provincia con tratamiento con antitoxina botulínica equina (AT+) y sin tratamiento (AT-). Bahía Blanca separado del resto de Buenos Aires.

La edad promedio de los pacientes que ingresaron a UTIP con ARM fue 4 meses, 61% fueron varones y el 90% recibía alimentación materna. El promedio de días de enfermedad previos al ingreso fue 2 días en los pacientes tratados con a-TBEq y 4 días en los no tratados.

El diagnóstico de laboratorio se obtuvo a los 5 días del inicio de los síntomas neurológicos en los pacientes que recibieron a-TBEq, y a los 11,5 en los no tratados. En todas las muestras se identificó Toxina A de *C. botulinum*.

Se realizó EMG a 11 pacientes siendo los resultados compatibles con BL, 3 de estos recibieron a-TBEq.

Los pacientes tratados con a-TBEq tuvieron en promedio 30 días de internación frente 70 días en los no tratados ($p=0,0001$). El promedio de días de internación en UCIP fue de 20 días para los que recibieron tratamiento con a-TBEq y de 54 días ($p=0,0001$) en los no tratados. El promedio de días con ARM fue de 16 versus 43 ($p=0,0001$) y el promedio de días de alimentación por SNG

de 29 versus 70, en los tratados con a-TBEq y no tratados respectivamente ($p=0,0001$). *Figura 2*.

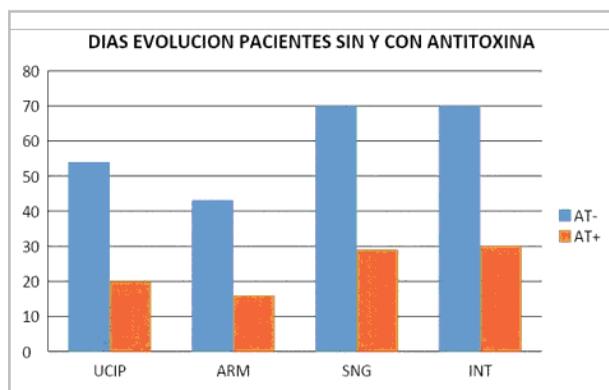


Figura 2. UCIP (días Terapia Pediátrica)- ARM (asistencia respiratoria mecánica) SNG (alimentación sonda nasogástrica) – INT (días totales de internación)- pacientes sin tratamiento con antitoxina botulínica (AT-) o con tratamiento (AT+)

Los pacientes tratados con a-TBEq presentaron neumonía asociada a respirador en el 40% de los casos y sepsis en el 11%. Al alta, 6% de los pacientes prestó secuelas (hipotonía leve). Los pacientes no tratados presentaron neumonía asociada a respirador en el 56 % de los casos ($p=0,0038$) y sepsis en el 34% ($p=0,005$). En el alta hospitalaria, 64% de los pacientes presentó (hipotonía marcada, estrabismo y estenosis laríngea ($p=0,0001$). *Figura 3A* y *Tabla 3B*.

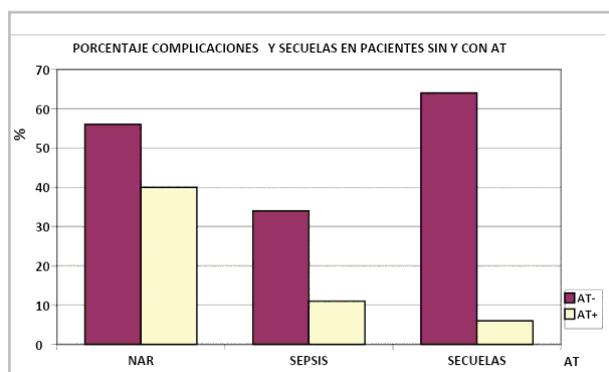


Figura 3. Porcentaje de complicaciones: NAR (neumonía asociada a respirador)-SEPSIS y SECUELAS al alta en pacientes sin (At-) y con (AT+) tratamiento con antitoxina botulínica

Tabla 1.

Triada de orientación diagnóstica
Hipotonía
Constipación
Reflejo fotomotor lento

Tabla 2. Pacientes por provincia sin y con tratamiento con antitoxina botulínica.

PROVINCIA	AT-	AT+	TOTAL
BUENOS AIRES (BA)	7	1	8
BAHIA BLANCA (BA BB)	16	0	16
MENDOZA (MZA)	8	10	18
NEUQUÉN(NQN)	10	1	11
LA PAMPA (LP)	5	3	8
SAN LUIS (SL)	7	0	7
RIO NEGRO (RN)	1	2	3
TUCUMÁN (TU)	3	0	3
CÓRDOBA (CBA)	1	1	2
SAN JUAN (SJ)	2	0	2
SALTA (SAL)	1	0	1
TOTAL	61	18	79

Tabla 3. Pacientes tratados y sin tratar con a-TBEq.

Variable	Tratados con a-TBEq		Sin tratar con a-TBEq		Valor de P
	Media (días)	Rango (días)	Media (días)	Rango (días)	
Nº Pacientes	18		61		NC
Días previos ingreso	2		4		
Días de Laboratorio	5		11,5		
Días de ARM (3 a 25)	16	(4 a 163)	43		$p=0,0001$
Días de UTI (5 a 36)	20	(10 a 167)	54		$p=0,0001$
Días internación (12 a 110)	30	(16 a 275)	67		$p=0,0001$
Días SNG (12 a 56)	29	(14 a 264)	70		$p=0,0001$
Neumonía respirador (media %)	40		56		$p=0,0038$
Sepsis (media %)	11		34		$p=0,005$

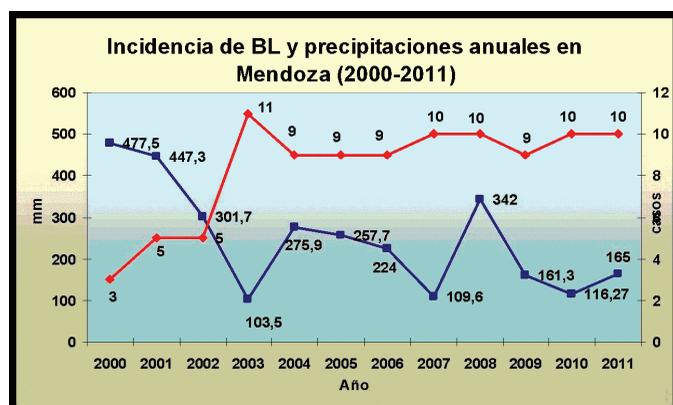


Figura 4. Relación entre el n° de casos de BL por año y las precipitaciones anuales en la provincia de Mendoza entre 2000 y 2011.

Por su gran extensión y diversidad de relieve, la Argentina tiene un clima muy variado: cálido, templado, árido y frío. El promedio anual de precipitaciones varía entre 1.200 mm en el Este y Noreste hasta menos de 100 mm en la cordillera. Las regiones Patagónica, Cuyo, Noroeste y Sierras Pampeanas están insertas en la diagonal árida y semiárida de Argentina, con clima seco y suelos áridos.

El estudio de presencia de esporas de *C. botulinum* en suelos de Argentina reveló un 23,5% (472/2009) de muestras positivas. Las zonas áridas, presentaron un mayor hallazgo (29,5%, 265/899) respecto a muestras del resto del país (18,6%: 207/1.110) ($p < 0,05$).

La transmisión del BL se produciría principalmente por deglución de esporas de *C. botulinum* a partir de su reservorio natural, el suelo. Las esporas son vehiculizadas en el aire como bioaerosoles, depositándose como polvo contaminante en el entorno del niño y la madre.

Relacionando presencia de esporas en suelos y frecuencia de BL por provincia, se observó que en provincias como Tucumán, que tiene alto porcentaje de positividad no hay muchos registros, probablemente debido a las características climáticas, microclimas variados y precipitaciones que pueden alcanzar los 1.800 mm/anuales en zonas elevadas y 600 mm/anuales en el llano oriental (Servicio Meteorológico Nacional Argentina 2022). En contraste por ejemplo con San Juan, provincia con clima seco árido, con precipitaciones que no superan los 200 mm anuales en los meses de verano y que sufre de los vientos del norte y del viento zonda (Servicio Meteorológico Nacional Argentina 2022). Esta provincia tiene baja positividad en suelo, sin embargo, los registros de BL

son más frecuentes, tal vez por la aridez de la zona y los vientos.

Discusión

El BL es una enfermedad neurológica grave que con frecuencia requiere hospitalización en unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica (Spika *et al.* 1989; Arnon 2004; Vanella *et al.* 2011)

Es considerada una enfermedad rara o huérfana, y no contaba con tratamiento pediátrico disponible, hasta octubre de 2003 con la aprobación de BabyBIG® por la Food and Drugs Administration (FDA) de EE.UU. Como enfermedad rara requiere esfuerzos especiales unificados para poder asistirlos. Los medicamentos huérfanos (“orphan drugs”) son aquellos no desarrollados ampliamente por la industria farmacéutica por razones financieras, ya que están destinados a un reducido grupo de pacientes, y que, sin embargo responden a necesidades de Salud Pública (Arnon *et al.* 2006; Arnon 2007; California Department of Public Health 2009).

Arnon y sus colaboradores demostraron que el tratamiento del BL con BabyBIG® es seguro y eficaz, logrando la reducción de la severidad y la duración de la enfermedad, así como el costo de la hospitalización (Underwood *et al.* 2008; Payne *et al.* 2018).

Sin embargo, muchos países, entre ellos Argentina, no pueden asumir el costo de la BabyBIG®. Por estas razones, el uso de a-TBEq es una alternativa para el tratamiento específico de BL mientras no esté disponible una inmunoglobulina botulínica humana (Fox *et al.* 2005; Vanella *et al.* 2011; Griese *et al.* 2017).

Estudios retrospectivos y observacionales demostraron que la administración temprana de a-TBEq a pacientes adultos con intoxicación alimentaria y botulismo por heridas se asoció con mejores resultados. Menos del 2% de los adultos con botulismo por alimentos tuvo reacciones adversas cuando fueron tratados con los dos viales de a-TBEq. La administración de antitoxina equina a niños con botulismo del lactante redujo la mortalidad en un 76% y los eventos adversos asociados con la administración de antitoxina fueron poco frecuentes y en su mayoría menores (Griese *et al.* 2017; Rao *et al.* 2021)

La eficacia de a-TBEq para el tratamiento del BL nunca se ha evaluado en un ensayo controlado. Recientemente, en los Estados Unidos, un paciente con BL causado por *C. baratii*, productor de neurotoxina tipo F, fue tratado con a-TBEq heptavalente (A-B-C-D-E-F-G), sin que ningún

efecto adverso a la a-TBEq fuera informado en este paciente (Al-Sayyed 2009).

En un estudio observacional realizado en Mendoza (1993- 2007), se vio que en 31 pacientes tratados precozmente con a-TBEq, dentro de los 5 días desde la aparición de los síntomas neurológicos, la severidad de la enfermedad disminuyó, así como la estancia media hospitalaria, la permanencia en UTIP y el requerimiento de ARM, al igual que el requerimiento de alimentación por SNG, respecto a los pacientes que no recibieron este tratamiento específico.

El tratamiento con a-TBEq no mostró efectos adversos (Vanella *et al.* 2011).

Sin embargo, es importante señalar, que unos pocos pacientes tratados con BabyBIG® experimentaron un transitorio rubor (como erupción

eritematosa), tal vez relacionado con la inmunoglobulina humana (Arnon *et al.* 2006).

El tratamiento específico del BL se debe iniciar tan pronto como sea posible.

En los casos aquí presentados, la sospecha clínica temprana, la confirmación preliminar (dentro de las 48 h) por el laboratorio y disponibilidad de a-TBEq en el Hospital, hicieron posible el tratamiento específico dentro de los 7 días siguientes al inicio de los síntomas.

Se presenta el algoritmo consensuado por el Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo y el Servicio Bacteriología Sanitaria del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". *Figura 5 y Tablas 5 y 6.*

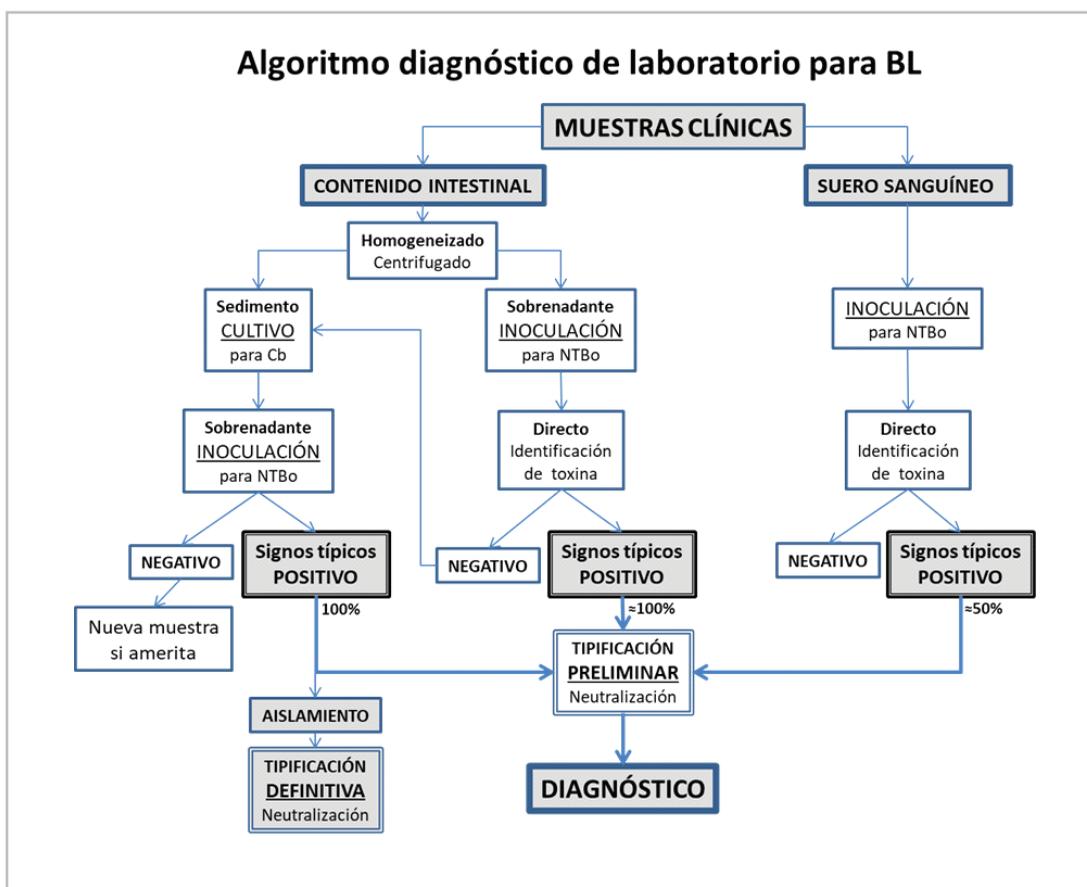


Figura 5. Algoritmo consensuado Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo y Servicio Bacteriología Sanitaria. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS -"Dr. Carlos G. Malbrán".

Tabla 4. Frecuencia de esporas de *C. botulinum* en suelos de las provincias argentinas que participan del estudio multicéntrico

Provincia	Tierras			Frecuencia (%)
	Positivas	Negativas	Total	
Salta	19	17	36	52,8
Tucumán	19	14	33	57,6
San Juan	4	22	26	15,4
Mendoza	174	182	356	48,8
San Luis	62	117	179	34,6
Córdoba	28	43	71	39,4
Buenos Aires	4	35	39	10
La Pampa	54	39	93	58,1
Neuquén	21	56	77	27,3
Río Negro	37	174	211	17,5

Tabla 5.

- El Laboratorio de Botulismo cumple **guardia pasiva rotativa permanente**, las 24 horas del día durante todo el año.
- Recibidos los materiales clínicos, son **procesados a la brevedad**, incluso en días no laborables.
- **INVESTIGACIÓN DIRECTA de NTBo**, en suero sanguíneo y contenido intestinal:

Tabla 6.

- En **suero sanguíneo**: un resultado negativo no es definitorio, ya que es **POSITIVO sólo en 50-60%** de los casos.
- En **contenido intestinal**: el resultado es **POSITIVO en ≈100%** de los casos, y generalmente el nivel de toxina es suficiente como para disponer del **resultado entre 4 a 12-48h** de inoculados los animales para el bioensayo en ratones, pudiendo, incluso, dar un resultado de **TIPIFICACIÓN PRELIMINAR** por prueba de neutralización.
- El resultado de los **CULTIVOS para *C. botulinum*** en medios líquidos de enriquecimiento y toxinogénesis, es **POSITIVO en el 100%** de los casos, y se puede disponer del **resultado entre las 72 h y 4-5 días**, también con un resultado de **TIPIFICACIÓN PRELIMINAR**.
- **TIPIFICACIÓN DEFINITIVA**: con cepa aislada y alto nivel de toxina. Generalmente se puede disponer del **resultado entre los 10 a 12 días** de iniciado los exámenes.
- Un resultado POSITIVO en cualquiera de las etapas, se comunica de inmediato a la institución que envió la muestra, primero por TE y luego adjunto a un e-mail.
- Envío de **NUEVA MUESTRA**. Sólo cuando el caso lo amerita:
- - primera muestra escasa (no representativa para seguridad en el resultado)
- - alta sospecha clínica.

Se debe planificar, para los hospitales con dificultad para obtener el diagnóstico antes de los 5 días, optimizar los tiempos de recolección, el envío de muestras y la obtención del resultado de la tipificación preliminar para realizar el tratamiento específico con antitoxina.

En la última década, se ha logrado un progreso significativo en las tecnologías de detección de neurotoxina botulínica, pero ninguna ha reemplazado completamente el ensayo de letalidad en ratones, el estándar de oro actual (Dorner *et al.* 2013; Singh *et al.* 2013; Thirunavukkarasu *et al.* 2018). Se están investigando nuevos métodos diagnósticos "*in vitro*" de mayor sensibilidad y especificidad que lleve a prescindir del uso de animales, pero aún no se encuentran validados por la FDA. Estos serían más rápidos pero aún no están disponibles (Hill 2010; Rao *et al.* 2021). Recientemente, los nuevos avances en robótica y la disponibilidad de nuevos reactivos han permitido el desarrollo de métodos para el análisis rápido de toxinas. Estas tecnologías, aunque prometedoras, necesitan aún un mayor refinamiento (Dorner *et al.* 2013; Singh *et al.* 2013; Thirunavukkarasu y Jonhson 2018, Kalba 2020; Rao *et al.* 2021).

Sería importante verificar la sensibilidad y especificidad de otro estudio diagnóstico como el EMG (Bernardor 2018; Rao *et al.* 2021).

A pesar de que el número de casos reportados en este estudio es pequeño, los resultados sugieren que a-TBEq, merece una cuidadosa consideración como una alternativa válida para el tratamiento de BL cuando la inmunoglobulina botulínica humana no está disponible (Moneim 2018).

Una declaración definitiva sobre el papel de a-TBEq en el tratamiento del botulismo del lactante debe ser realizado por un ensayo prospectivo, comparando incluso, si fuera posible, a-TBEq con BabyBIG®.

También debe considerarse la utilización de la inmunoglobulina digerida por su menor antigenicidad y eliminación de la porción de la molécula que genera reacciones adversas (cuando es tratada enzimáticamente con pepsina para remover el fragmento Fc manteniendo el (Fab)₂ activo) (Rao *et al.* 2021).

Con respecto a la influencia del medio ambiente para contraer la enfermedad, la sola presencia del patógeno en su ambiente natural no es el único factor de riesgo en la transmisión del BL, por lo que se estima que existiría una multiplicidad de factores asociados que favorecen la dispersión de las esporas de *C. botulinum* (McCroskey *et al.* 1986; de Jong *et al.* 2003; Lúquez *et al.* 2007; Dutta y Vallejo 2019)

Las condiciones ambientales, topográficas y climáticas (vientos, humedad y precipitaciones) son factores relevantes en la transmisión, ya que facilitan la volatilización de partículas a partir del suelo y hacen propicia la permanencia de polvo en suspensión cargado de esporas, que serían aerotransportadas y diseminadas por los vientos. Otros factores asociados en la transmisión son las actividades que implican movimientos de tierra permanente en la zona, entre ellas, la actividad agrícola, debiendo también considerarse tareas de edificación.

Comentarios

Para la prevención del BL es importante no suministrar miel y/o infusiones de hierbas medicinales, principalmente hierbas caseras (“yuyos”) o comercializadas “a granel”, debido a que tienen mayor contaminación que las que se expenden industrializadas “en saquitos” (Arnon *et al.* 1979; de Jong *et al.* 2003; Lúquez *et al.* 2007; Bianco *et al.* 2008, 2009).

Se debe promover medidas de higiene domiciliaria y peridomiciliaria para evitar o minimizar la contaminación con tierra o polvo ambiental, especialmente en zonas áridas, con vientos intensos y frecuentes y bajas precipitaciones (Spika *et al.* 1989; Satorres *et al.* 1999; Hauschild *et al.* 1988; Sagua *et al.* 2009). También es necesario priorizar en la limpieza del hogar la utilización de aspiradora o “trapos húmedos”, en vez de escoba y/o plumero. Es importante estimular la lactancia materna, al menos hasta el año de vida. Además se está discutiendo la administración de probióticos/prebióticos al lactante, quizá desde su nacimiento (Uymaz *et al.* 2011; Fernandez *et al.* 2013).

Conclusiones

El BL es una enfermedad rara o huérfana, potencialmente mortal, que con frecuencia requiere admisión en UCIP y ARM durante semanas.

El tratamiento precoz con a-TBEq es una alternativa válida y asequible, hasta disponer de inmunoglobulina botulínica humana.

Los climas secos y ventosos favorecen la enfermedad.

Para su prevención se aconseja no suministrar miel, ni infusiones caseras a niños menores de 1 año. Promover medidas de higiene domiciliaria y peridomiciliaria, evitando la exposición al polvo ambiental. Estimular la lactancia materna.

Agradecimientos: Los autores agradecen a los siguientes por su colaboración a: la Dra. Susana I. García y la Dra. Adriana Haas, del Programa Nacional de Prevención Control de las In-

toxicaciones del Ministerio de Salud de la Nación. Al Dr. Jorge San Juan, de la Terapia Intensiva - Hospital de Infecciosas “F.J. Muñiz” - Ministerio de Salud - GCBA. Al Dr. Jorge Zarzur, del Programa Nacional de Producción Pública de Medicamentos del Ministerio de Salud de la Nación. Al Dr. Jorge Citate y al Dr. Aníbal Mombiela, del Laboratorio Central de Salud Pública “Dr. Tomás Perón” de la Provincia de Buenos Aires. A la Sra. Luisa Castillo, del Vacunatorio Hospital “Dr. H. Notti” de Mendoza.

Bibliografía

Abe Y, Negasawa T, Monma A, Oka A. 2008. Infantile botulism caused by *Clostridium butyricum* type E toxin. *Pediatr. Neurol.* 38(1):55–57.

Acha E, Szyfres B. 2001. Intoxicación Botulínica. En: Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. Publicación Técnica 580, Organización Panamericana de la Salud. Washington D. C. 398 pp.

Al-Sayyed B. 2009. A 3-day-old boy with acute flaccid paralysis. *Pediatr. Ann.* 38(9):479–482.

Arnon S. 2004. Infant botulism. En: Feigen RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, Saunders WB (eds.), *Textbook of pediatric infectious disease*, 5th ed. pp. 1758–1766. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Arnon SS. 2007. Creation and development of the public service orphan drug human botulism immune globulin. *Pediatrics.* 119(4):785–789.

Arnon SS, Midura TF, Damus K, Thompson B, Wood RM, Chin J. 1979. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. *J. Pediatr.* 94(2):331–336.

Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. 2006. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N. Engl. J. Med.* 354(5):462–471.

Aureli P, Fenicia L, Pasolini B, Gianfranceschi M, McCroskey LM, Hatheway CL. 1986. Two cases of type E infant botulism caused by neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* in Italy. *J. Infect. Dis.* 154(2):207–211.

Barash J, Tang T, Arnon SS. 2005. First case of infant botulism caused by *Clostridium baratii* type F in California. *J. Clin. Microbiol.* 43(8):4280–4282.

Bernardor J, Neveu J, Haas H, Pitelet G. 2018. Infant botulism: Two case reports and electro-

neuromyogram findings Archives de Pediatrie. 25(5):340-343.

Bianco M, Lúquez C, De Jong L, Fernández R. 2008. Presence of *Clostridium botulinum* spores in *Matricaria chamomilla* (chamomile) and its relationship with infant botulism. Int. J. Food. Microbiol. 121:357–360.

Bianco M, Lúquez C, De Jong L, Fernández R. 2009. Linden flower (*Tilia* spp.) as potential vehicle of *Clostridium botulinum* spores in the transmission of infant botulism. Rev. Arg. Microbiol. 41:232–236.

California Department of Public Health. 2022. BabyBIG, botulism immune globulin intravenous (human) (BIG-IV). Richmond CA. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM117160.pdf>.

De Jong L, Fernández R, Bianco M, Lúquez C, Ciccarelli A. 2003. Transmisión del botulismo del lactante. Prensa Med. Arg. 90:188–194.

Dorner K, Schulz M, Kull S, Dorner B. 2013. Complexity of Botulinum Neurotoxins: Challenges for Detection Technology Curr Top Microbiol Immunol. 364: 219-255.

Dutta A, Vallejo J. 2019. Infant botulism in a low-incidence area: clinical recognition and management. Consultant. 59(11):323-326.

Fernandez R, Carbone M, Sánchez M, de Jong L, Bianco M. 2013. Interference of the Developing and Toxin Production of *Clostridium botulinum* by *Lactobacillus paracasei* subspecies *paracasei*. I. J. Sciences. 2(10):87-93

Fox C, Keet C, Strober J. 2005. Recent advances in infant botulism. Pediatr. Neurol. 32(3):149–154.

Gianantonio C, Domínguez M, Esteban N, Schintzler E. 1984. Botulismo del Lactante. Arch Arg Pediatr 82:193-196.

Griese S, Kisselburgh H, Bartenfeld M. 2017. Pediatric Botulism and Use of Equine Botulinum Antitoxin in Children: A Systematic Review. Clinical Infectious Diseases. 66(suppl. 1):S17-S29.

Hall J, McCroskey L, Pincomb B, Hatheway C.

1985. Isolation of an organism resembling *Clostridium baratii* which produces type F botulinum toxin from an infant with botulism. J. Clin. Microbiol. 21:654–655.

Hauschild A, Hilsheimer W, Weiss K, Burke R. 1988. *Clostridium botulinum* in honey, syrups, and dry infant cereals. J. Food. Prot. 51:892–894.

Hill B, Skerry J, Smith T, Arnon S, Douek D. 2010. Universal and specific quantitative detection of botulinum neurotoxin genes. Microbiology. 10:267.

Kalba S, Baudysa J, Kiernana K, Wanga K, Becherb F, Barra R. 2020. Proposed BoNT/A and /B Peptide Substrates Cannot Detect Multiple Subtypes in the Endopep-MS Assay J Anal Toxicol. 44(2):173–179.

Koepke R, Sobel J, Arnon S. 2008. Global occurrence of infant botulism, 1976–2006. Pediatrics. 122:e73–e82.

Lentini E, Fernández R, Ciccarelli A, Giménez D. 1984. Botulismo en el lactante, una nueva enfermedad. Arch. Arg. Pediatr. 82:197–198.

Long S. 1985. Epidemiologic study of infant botulism in Pennsylvania: report of the Infant Botulism Study Group. Pediatrics. 75:928–934.

Long S. 2007. Infant botulism and treatment with BIG-IV (BabyBIG). Pediatr. Infect. Dis. J. 26:261–262.

Lúquez C, Bianco M, Sagua M, Barzola C, De Jong L, Degarbo S, Fernandez R. 2007. Relationship between the incidence of infant botulism and the presence of botulinum toxin-producing clostridia in the soil of Argentina, 1982–2005. J. Pediatr. Neurol. 5:279-286.

McCroskey LM, Hatheway CL, Fenicia L, Pasolini B, Aureli P. 1986. Characterization of an organism that produces type E botulinum toxin but which resembles *Clostridium butyricum* from the feces of an infant with type E botulism. J Clin Microbiol 23(1):201-202. doi: 10.1128/jcm.23.1.201-202.

Midura T. 1996. Update: infant botulism. Clin. Microbiol. Rev. 9:119-125.

Ministerio de Salud. 2012. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo del lactante.. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, Minis-

terio de Salud de la Nación, Buenos Aires. 47pp.

Moneim J. 2018. 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. 103(9):907-909. doi:10.1136/archdischild-2018-315498.

Ministerio de Salud. 2016. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo del alimentario. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires. 66pp.

Nevas M, Lindström M, Hautamäki, K, Puoskari S, Korkeala H. 2005. Prevalence and Diversity of *Clostridium botulinum* Types A, B, E and F in Honey Produced in the Nordic Countries. Int. J. Food Microbiol. 105:145-151.

Payne J, Khouri J, Jewell N, Arnon S. 2018 Efficacy of human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism: the first 12 years post licensure. J Pediatr. 193:172-177.

Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. 2021. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021 Practice Guideline MMWR Recomm Rep. 70(2):1-30.

Sagua M, Lúquez C, Barzola C, Bianco M, Fernández R. 2009. Phenotypic characterization of *Clostridium botulinum* strains isolated from infant botulism cases in Argentina. Revista Argentina de Microbiología. 41(3):141-147.

Satorres S, Alcaráz L, Fernández R, Centorbi O. 1999. Isolation of *Clostridium botulinum* in medicinal plants. Anaerobe. 5:173-175.

Servicio Meteorológico Nacional Argentina. 10 de abril 2022 Estadísticas. <https://www.smn.gob.ar/estadisticas>.

Singh AK, Sachdeva A, Degrasse JA, Croley TR, Stanker LH, Hodge D, Sharma SK. Protein J. 2013. Purification and characterization of neurotoxin complex from a dual toxin gene containing *Clostridium Botulinum* Strain PS-5. Protein J. 32(4):288-296. doi: 10.1007/s10930-013-9486-1.

Sobel J. 2005. Botulism. Clin. Infect. Dis. 41:1167-1173.

Spika JS, Shaffer N, Hargrett-Bean BN, Collin S, MacDonald K, Blake P. 1989. Risk factors for infant botulism in the United States. Am. J. Dis. Child. 143:828-832.

Suen JC, Hatheway CL, Steigerwalt AG, Brenner DJ. 1988. Genetic confirmation of identities of neurotoxicogenic *Clostridium baratii* and *Clostridium butyricum* implicated as agents of infant botulism. J Clin Microbiol 26(10):2191-2192. doi: 10.1128/jcm.26.10.2191-2192.

Thirunavukkarasu N, Johnson E, Pillai S, Hodge D, Stanker L, Wentz T, Singh B, Venkateswaran K, McNutt P, Adler M, Brown E, Hammack T, Burr D, Sharma S. Front. 2018. Botulinum Neurotoxin Detection Methods for Public Health Response and Surveillance. Bioeng Biotechnol. 6:80. doi: 10.3389/fbioe.2018.00080.

Tseng-Ong L, Mitchell WG. 2007. Infant botulism: 20 years' experience at a single institution. J Child Neurol 22(12):1333-1337. doi: 10.1177/0883073807308707.

Underwood K, Rubin S, Deakers T, Newth C. 2008. Infant botulism: a 30-year experience spanning the introduction of botulism immune globulin intravenous in the intensive care unit at Childrens Hospital Los Angeles. Pediatrics. 120(6):e1380-1385.

Uymaz B, Akkoç N, Akçelik M. 2011. Partial characterization of bacteriocins produced by two *Lactobacillus* strains with probiotic properties. Acta Biol. Hung. 62(1):95-105.

Vanella E, Fernandez R, Bianco M, Sartori O, Piovano M, Luquez C, De Jong L. 2011 Equine Botulinum Antitoxin for the Treatment of Infant Botulism. Clin Vaccine Immunol. 18(11):1845-1849.

Wojtacka J, Wysok B, Kabašinskienė A, Wiszniewska-Łaszczych A, GomółkaPawlicka M, Sztejn J, Malakauskas M, Migowska-Calik A. 2017 Prevalence of *Clostridium botulinum* Type A, B, E and F Isolated From Directly Sold Honey in Lithuania J. Agr. Sci. Tech. 19:335-343.