

Botulismo del Lactante. Presentación de 3 casos y revisión bibliográfica

DRES. MARÍA VIRGINIA PERUFFO^a, ROQUE MALVASO^a, SILVIA ADRIANA MAFFÍA^a,
MARÍA ÁNGELES AZRAK^a Y ZULMA FERNÁNDEZ^a

Resumen

El botulismo es uno de los diagnósticos diferenciales ante un lactante hipotónico. Se produce tras la ingestión de esporas de *Clostridium Botulinum* con germinación y producción de toxina botulínica en el intestino, la que es absorbida en la circulación sistémica, y luego se une en forma irreversible a los receptores pre-sinápticos de terminales nerviosas, ocasionando mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina, parálisis flácida, descendente, simétrica, con compromiso de pares craneales.

El primer caso de esta patología fue comunicado por Arnon en 1976. Argentina es el segundo país a nivel mundial en informar casos luego de Estados Unidos.

En esta ocasión se describen los únicos 3 casos clínicos asistidos en el hospital Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, Argentina en los últimos 10 años. Los síntomas que llevaron al diagnóstico fueron: hipotonía generalizada simétrica de comienzo brusco con reflejos osteotendinosos ausentes, manifestándose mediante compromiso de pares craneales (ptosis, midriasis, trastorno deglutorio, succión débil) y también constipación. El aislamiento de toxina botulínica A en las heces confirmó el diagnóstico en los tres pacientes. El tratamiento fue de sostén con recuperación completa; no se utilizó gamaglobulina específica, no existiendo disponibilidad al momento del diagnóstico.

El presente artículo se propone jerarquizar el cuadro clínico de botulismo del lactante (BL) buscando incrementar la sospecha clínica y así obtener un correcto diagnóstico. La revisión bibliográfica actualizará conceptos de métodos diagnósticos y de tratamiento.

Palabras clave: botulismo, lactante, hipotonía, parálisis flácida.

Abstract

Infant botulism (BL) is a differential diagnoses of hypotonic infant. Occurs after ingestion of *Clostridium botulinum* spores, with germination and production of botulinum toxin in the gut. After being absorbed into the systemic circulation, it binds irreversibly to presynaptic receptors of nerve terminals causing inhibition of acetylcholine release, and a flaccid, descending symmetrical paralysis, with involvement of cranial nerves.

The first case was reported in 1976 by Arnon. Argentina is the second country worldwide to report cases of BL after the United States. Describes this time three cases seen in Sor María Ludovica Hospital, La Plata, Buenos Aires, Argentina in the last 10 years. The symptoms guide were symmetric generalized hypotonia with absent tendon reflexes, sudden onset, involvement of cranial nerves (ptosis, mydriasis, swallowing disorders, weak suck) and a history of constipation. Isolation of botulinum toxin A in feces confirmed the diagnosis in all three patients. Treatment was supportive with complete recovery; specific gamma globulin wasn't used because there was no availability at time of diagnosis.

This article seeks to prioritize the clinical picture of BL in order to increase the clinical suspicion and arrive at a correct diagnosis. The updated literature review of diagnostic methods and concepts of treatment.

Keys words: infant botulism, hypotonia, paralysis, flaccid.

Introducción

El Botulismo del lactante (BL) es una enfermedad neuromuscular aguda reversible ocasionada por la acción de la toxina del *Clostridium Botulinum*. Representa la forma más frecuente de botulismo. Debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales ante un lactante hipotónico. Con la finalidad de incrementar el nivel de alarma, se presentan tres casos clínicos y posterior discusión con revisión bibliográfica del tema.

a. Especialistas en Clínica Pediátrica.
Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata
Buenos Aires. Argentina
Mail: mperuffo2304@yahoo.com.ar

DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Paciente 1: Niño de 2 meses, que ingresó con dificultad respiratoria aguda y debilidad muscular de 48 horas de evolución. Residía en una obra en construcción, en área suburbana. Presentaba taquipnea, tiraje generalizado y aleteo nasal. Su respiración era superficial, sin broncoobstrucción, hipotonía periférica generalizada y simétrica sin sostén cefálico, llanto y succión débil, ptosis palpebral bilateral. Atento, afebril con antecedente de constipación de 7 días.

Paciente 2: Niño de 2 meses, previamente sano, alimentado con lactancia materna. Se internó con cuadro de comienzo brusco caracterizado por hipotonía y debilidad generalizada, conectado con el medio, hiporreflexia generalizada, llanto y succión débil, deglución dificultosa, sin sostén cefálico, midriasis y ptosis palpebral bilateral. Afebril. Antecedente de constipación de 6 días.

Paciente 3: Niña de 4 meses con lactancia materna exclusiva, que se interna por presentar succión dificultosa, llanto débil, pérdida de sostén cefálico, hipotonía generalizada con reflejos osteotendinosos presentes e irritabilidad de 48 hs de evolución, conectada con el medio. Se sumaban al cuadro: constipación de 7 días, pupilas hiporreactivas, ptosis palpebral bilateral, y mala mecánica ventilatoria.

El comienzo brusco de debilidad muscular, hipotonía generalizada y ptosis palpebral bilateral, con el antecedente de constipación, determinó la sospecha en los tres pacientes presentados del diagnóstico de BL. Como diagnósticos diferenciales se

plantearon: miopatía congénita, Síndrome de Guillain Barré, metabopatías, sepsis, Intoxicación por psicofármacos. Los estudios de laboratorio básicos y cultivos, resultaron negativos. Los electromiogramas (EMG) en los 2 primeros pacientes no fueron concluyentes. Las muestras de suero y materia fecal de los tres pacientes enviadas al laboratorio de referencia (Instituto Malbrán) confirmaron el diagnóstico de BL con el aislamiento de toxina botulínica A por neutralización en ratón en heces. El tratamiento fue de sostén, con kinesioterapia respiratoria y física, nutrición enteral por sonda nasogástrica (SNG) durante un promedio de 2 meses. No se utilizó inmunoglobulina antibotulínica humana por falta de disponibilidad al momento del diagnóstico en el país. El último paciente presentó el cuadro más grave con necesidad de ventilación mecánica durante 35 días y complicaciones: infección urinaria y neumonía asociada a respirador. Todos los pacientes se recuperaron completamente.

DISCUSIÓN

El primer caso de BL fue comunicado en Estados Unidos por Arnon en 1976¹ Hasta el 2007 se informaron 3000 casos en 26 países de todos los continentes excepto de África² Estados Unidos es el país con más casos a nivel mundial^{3,4} Argentina ocupa el segundo lugar (ver *Figura 1 y 2*) con un total de casos acumulados al 2011 de 658⁵ En 1982 se confirmaron los dos primeros casos, siendo Mendoza la provincia con mayor incidencia. *C. Botulinum* tipo A es identificado en 99,8% de los casos.⁶

Figura 1: Casos acumulados de BL a nivel mundial. Año 2009⁷

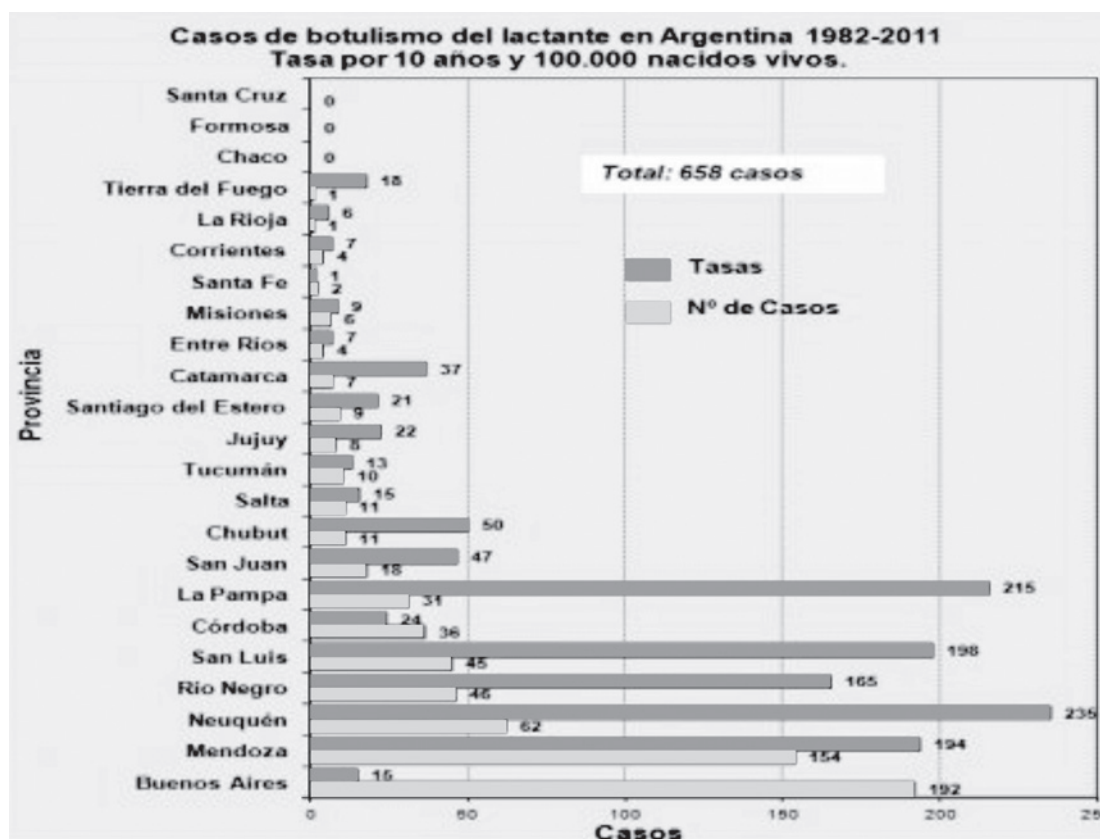
Ocurrencia global del botulismo del lactante

La enfermedad ha sido reconocida en todos los continentes excepto en África.



País	Casos	País	Casos
EUA	2614	Hungría	2
Argentina	540	China	2
Canadá	34	Israel	2
Australia	33	Grecia	2
Italia	30	Finlandia	1
Japón	24	Rep. Checa	1
España	11	Kuwait	1
UK	9	México	1
Noruega	4	Suiza	1
Alemania	4	Taiwan	1
Francia	4	Venezuela	1
Chile	4	Yemen	1
Países Bajos	3	Emiratos	
Suecia	3	Árabes Unidos	1
		Irán	1

* 1982-2009

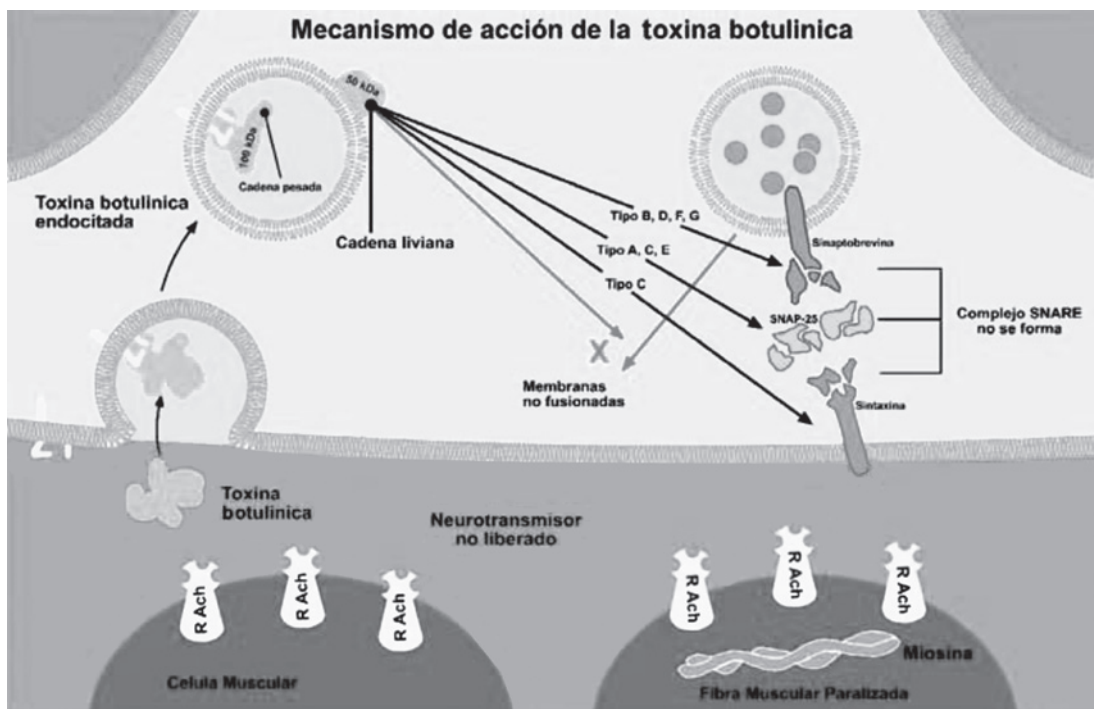
Figura 2. Distribución de casos acumulados de BL en Argentina. Año 2011⁸

El BL se produce tras la ingestión de esporas de *C. Botulinum*⁹⁻¹⁰ Estas colonizan colon y germinan generando toxina botulínica,¹¹ la cual es absorbida al torrente sanguíneo. Esta es la toxina natural más potente conocida de la que existen 7 tipos de la A a la G, siendo la A y B las más frecuentes en BL.^{11,12} Son metaloproteasas que ingresan a las terminales axonales de nervios periféricos, inhibiendo la liberación de acetilcolina y bloqueando la transmisión de impulsos neuro-musculares y vegetativos (ver Figura 3). La toxina A produce cuadros más severos y prolongados^{11,12} No cruza la barrera hematoencefálica por lo que el estado de conciencia está siempre conservado.¹³ La recuperación clínica depende de la regeneración de las terminales neuromusculares, pudiendo tardar meses.¹³

La edad es un factor de riesgo en sí misma, presentándose con mayor frecuencia entre las dos semanas y los seis meses de vida con un promedio de diez semanas. Ocurre tanto en niños alimentados a pecho como con fórmula láctea,¹³ siendo la mayoría alimentados a pecho, y residentes en

medios rurales con precipitación pluvial escasa y frecuentes vientos. La lactancia materna es un factor de riesgo controversial, incrementando el riesgo de padecer BL, pero a su vez protegiendo de una progresión rápida de la enfermedad.¹⁴ En los lactantes alimentados con fórmula los síntomas se presenta más precozmente (promedio 66 días alimentados con fórmula comparado con 116 días en alimentados a pecho).⁴ Diferencias en la flora fecal, en relación a la diferente alimentación, generan heces de lactantes alimentados a pecho más ácidas (ph 5,1 a 5,4) que reducen la multiplicación de *C. botulinum* y la producción de toxina retrasando el comienzo del cuadro clínico.⁴ Por otra parte el consumo de miel se ha asociado con BL,¹³ sobre todo en países de Europa. Otra fuente de botulismo infantil en Argentina son las infusiones caseras, identificándose *C. Botulinum* tipo A en el poleo, yerba de pollo, manzanilla, anís y sen.¹⁵ La constipación es en sí un signo clínico y un factor de riesgo, al perturbar la flora intestinal, favoreciendo el desarrollo de las esporas y la absorción de toxina. Otros factores de riesgo son la residencia en áreas rura-

Figura 3: Mecanismo de acción de toxina botulínica¹³



les, la exposición al polvo, suelo, y sitios con obras en construcción.¹⁴

La susceptibilidad a la colonización intestinal refleja la inmadurez y cambios relacionados con la edad en la flora intestinal. La flora normal compete con *C. botulinum*. Disrupciones de la misma por cambios en la dieta por ejemplo transición a fórmula láctea, generan cambios en la misma, permitiendo que las esporas ingeridas colonicen y germinen.⁴

El cuadro clínico comienza generalmente en el 95% de los casos con constipación, seguida de parálisis descendente flácida, simétrica, con afectación de nervios craneales. Presentan hipotonía generalizada con hipo-arreflexia osteotendinosa, llanto y succión débil, trastornos en la deglución, salivación disminuida. Es característica la oftalmoplejía con ptosis palpebral bilateral y reflejos pupilares lentos, debilidad facial, pérdida del sostén cefálico. Otros hallazgos son disfunción autonómica con anhidrosis, boca seca, hipertensión e hipotensión postural, arritmias cardíacas, enrojecimiento facial, disminución del tono del esfínter anal y atonía vesical. Los casos más graves presentan compromiso ventilatorio y necesidad de ARM por afectación de músculos respiratorios. El nivel de conciencia está conser-

vado. Generalmente no presentan fiebre (ver *Tabla 1*). El tiempo entre el comienzo y la aparición de los síntomas varía de 24 hs a 2 semanas.¹⁶ Fuera de este cuadro clásico descrito existe un amplio rango en esta patología que va desde portadores asintomáticos hasta casos de muerte súbita,¹⁷ estimándose que 3 y 5% de estas patologías son casos de botulismo.⁹

Tabla 1: Cuadro clínico de Botulismo del lactante

- Facies inexpresiva. Ptosis palpebral
- Pupilas fijas o midriáticas
- Llanto y succión débiles
- Respiración superficial, dificultad respiratoria
- Dificultades en la alimentación-deglución
- Debilidad muscular, hipotonía, hiporeflexia
- Constipación
- Hipotonía de esfínter anal
- Atonía vesical
- Mucosas secas
- Alteraciones de la presión arterial y frecuencia cardíaca.

Los diagnósticos diferenciales incluyen sepsis, meningitis, síndrome de Guillain Barré, miastenia gravis, metabopatías, hipotiroidismo, miopatías, atrofia espinal, poliomielitis.

El EMG muestra abundantes potenciales de acción de unidad motora de breve duración, baja amplitud, con la estimulación. Estos hallazgos son consistentes con una denervación aguda, pero no son específicos de botulismo, pudiendo ser negativo.⁴

El diagnóstico se confirma cuando se aísla *C. Botulinum* en heces del paciente. El estudio de neutralización en ratones detecta la presencia de toxina en las heces o en el suero del paciente. La toxina puede ser identificada hasta 4 meses luego del comienzo de los síntomas.¹³

TRATAMIENTO

El tratamiento requiere un adecuado sostén, y en los casos más graves, asistencia respiratoria mecánica (ARM). La kinesioterapia respiratoria y rehabilitación física son fundamentales. La alimentación enteral se realiza a través de sonda nasogástrica, por el compromiso de la deglución.²

El curso clínico de la enfermedad tiene una evolución bifásica con progresión de los síntomas en 1-2 semanas, meseta de 2-3 semanas y recuperación completa en 4-6 semanas² con mortalidad menor al 1% con un diagnóstico temprano y tratamiento apropiado.¹⁸

Las complicaciones generales incluyen: insuficiencia respiratoria que puede producir encefalopatía hipóxico-isquémica y daño cerebral irreversible o muerte, paro cardíaco, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, otitis media, infección urinaria, inestabilidad autonómica, neumonía y septicemia relacionada a infección producida por catéteres. Se suman a ellas las complicaciones propias de la intubación endotraqueal en niños que requieren ARM.²

En 2003 la FDA aprobó el uso de Inmuno globulina humana contra botulismo (llamada Baby BIG) para tratamiento del BL. Arnon y cols., demostraron que su uso acorta la estadía hospitalaria un promedio de 3,1 semanas,¹⁸ la estadía en terapia intensiva en 3,2 semanas, la ventilación mecánica en 2,6 semanas y la alimentación por SNG en 6,4 semanas.¹⁸ Se recomienda su temprana administración, en los primeros 3 a 7

días en los casos sospechosos,¹⁴ en dosis única de 50 mg por kilo de peso.¹⁹ Los efectos adversos inmediatos son menores como eritema, pudiendo producir anafilaxia e hipotensión como cualquier otra gammaglobulina.¹⁹ Su vida media es de 28 días, neutralizando a la toxina durante 6 meses.

La antitoxina equina no está aprobada para BL por posibilidad de inducir hipersensibilidad y por falta de evidencia de su beneficio.⁴

A partir del 2005 se cuenta con la posibilidad de solicitar al Infant Botulism Treatment and Prevention Program (IBTPP) la Baby BIG (*Tabla 2*)²⁰ pero, por lo dificultoso de la gestión para obtenerla, aún en nuestro país el tratamiento continúa siendo de sostén.

Tabla 2.²⁰ Cómo obtener BabyBIG

1. Determinar sospecha clínica de BL.
2. Contactar a médicos del IBTPP para presentar al paciente (510-231-7600).
3. Completar formulario.
4. Recibir envío desde IBTPP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnon SS, Midura TF, Clay SA, et al. Infant botulism: epidemiological, clinical, and laboratory aspects. *JAMA* 1977;237:1946-51.
2. Fenicia L, Anniballi F. Infant Botulism. *Ann Ist Super Sanita* 2009;45(2):134-46.
3. Koepke R, Sobel J, Arnon S. Global Occurrence of Infant Botulism, 1976-2006. *Pediatr* 2008;122:e73-e82.
4. Domingo RM, Haller JS, Gruenthal M. Infant Botulism: Two Recent Cases and Literature Review. *J Child Neurol* 2008; 23(11):1336-46.
5. Sagua MD, Luquez C, Barzola CP, et al. Phenotypic characterization of Clostridium botulinum strains isolated from infant botulism cases in Argentina. *Rev Arg Microbiol* 2009; 41(3):141-7.
6. Tornese M, Rossi ML, Coca F, et al. Epidemiología y factores de riesgo asociados al botulismo de los alimentos y al botulismo infantil: ¿Dónde y cuándo? *Rev Chilena Infectol* 2008; 25(1):22-7.
7. Jong L, Fernández R. 2012. "Botulismo del lactante en Mendoza: transmisión y factores de riesgo". Publicado en la Plataforma de información para políticas públicas de la Universidad Nacional de Cuyo. Disponible en: url: <http://www.politicaspUBLICAS.uncu.edu.ar/articulos/index/botulismo-del-lactante-en-mendoza-transmision-y-factores-de-riesgo>
8. Jong L, Pareja V, Caballero PA, et al. Botu-

- lismo del lactante y frecuencia de esporas de clostridios productores de neurotoxina botulínica en suelos de Santa Cruz, Patagonia Argentina. Disponible en url: <http://www.fcm.uncu.edu.ar/jornadas2012/index.php/articulos/view/75>
9. Shapiro RL, Hatheway C, Becher J, et al. Botulism surveillance and emergency response: a public health strategy for global challenge. *JAMA* 1997;278(5):433-5.
 10. Córdova LG, Escobar H R, Perret PC, et al. Botulismo infantil: Comunicación de un caso y revisión del tema. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79(4):409-14.
 11. Ramroop S, Williams B, Vora S, et al. Infant botulism and immune globulin in the UK: a case series of four infants. *Arch Dis Child* 2012;97(5):459-60.
 12. Brook I. Infant botulism. *J Perinatol* 2007; 27(3):175-80.
 13. Arriagada SD, Wilhelm BJ, Donoso FA. Infant botulism: case report and review. *Rev Chilena Infectol* 2009;26(2):162-67.
 14. Jong LI, Fernández RA, Bianco MI, et al. Transmisión del botulismo del lactante. *Pren Med Argent* 2003;90:188-94.
 15. Mitchell WG, Tseng-Ong L. Catastrophic presentation of infant botulism may obscure or delay diagnosis. *Pediatrics* 2005; 116(3):e436-438. Disponible en: [url:http://pediatrics.aappublications.org/content/116/3/e436.full.htm](http://pediatrics.aappublications.org/content/116/3/e436.full.htm)
 16. Thompson JA, Glasgow LA, Warpinski JR, et al. Infant botulism: clinical spectrum and epidemiology. *Pediatrics* 1980;66(6):936-42.
 17. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis* 2005; 41(8):1167-73.
 18. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, et al. Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism. *N Engl J Med* 2006;354(5):462-71.
 19. Thompson JA, Filloux FM, Van Orman CB, et al. Infant botulism in the age of botulism immune globulin. *Neurology* 2005; 64(12):2029-32.
 20. Pifko, et al. Pediatric Infant Botulism and Indications for Administration of Botulism Immune Globulin. *Ped Emerg Care* 2014; 30(2):120-4.

FECHA DE RECIBIDO: 29/05/2014.

FECHA DE APROBADO: 02/07/14.

*Excelente maestro es aquel que, enseñando poco,
hace nacer en el alumno un deseo grande de aprender.*

Arturo Graf (1848-1913)
Escritor y poeta italiano.