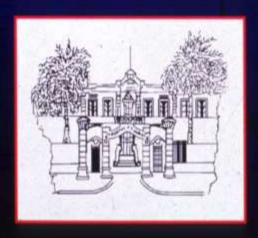
Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz

Departamento de atención intensiva del paciente infeccioso crítico

División terapia intensiva





Botulismo

✓ Enfermedad producida por la acción de una neurotoxina de potencia letal, elaborada por el *Clostridium botulinum*.

(En forma excepcional C argentinense, C butyricum y C barati)

Bacilo gram + anaerobio estricto esporulado (espora subterminal) Elabora la neurotoxina a partir de su forma vegetativa



Botulismo - Neurotoxinas

- ✓ Tipos
 - A B C D E F G ¿Toxina H (2014)?
- √ Grupos:
 - I: A B F
 - II: B E F
 - III: C D
 - IV: G
- ✓ Humano: A B E y rara vez F , ¿H?



Botulismo



pH > 4.6 (Alcalino) T°C 25-37°C (>4-10°C) Sal y Glucosa bajas Actividad de agua alta (Aw) ↓ 02



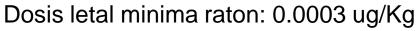
Germinacion Espora a fase vegetativa



TOX botulinica



Toxina mas potente En la naturaleza



Curare: 500 ug/Kg

Dosis letal humano: 70 ug



Lactante



Botulismo alimentario (1820)

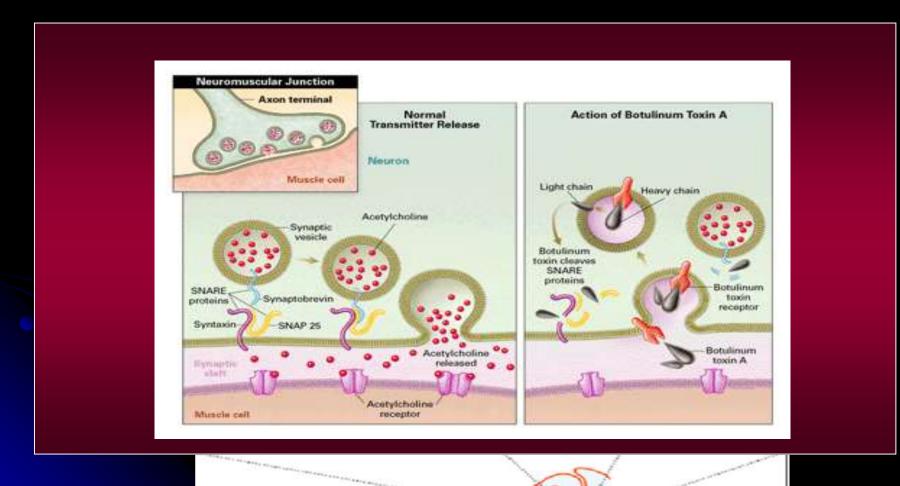
- C botulinum ampliamente distribuido en el suelo y sedimento marino
- Espora en condiciones favorables pasa a la forma vegetativa con producción de neurotoxina.
- La neurotoxina se produce en el interior de los alimentos envasados (industriales o artesanales) y se distribuye en forma irregular ("En parches") Casos con distinta gravedad, personas que ingirieron el mismo alimento no afectados.
- Toxina termosensible: se destruye a 80°C por 20 minutos.
- No afecta (en general) características organolépticas del alimento
- Todo alimento envasado tiene riesgo: mayor con envasados artesanales y con PH alcalino.
- Miel para lactantes: alto riesgo (Contraindicada en < 1 año).

Botulismo - Fisiopatología

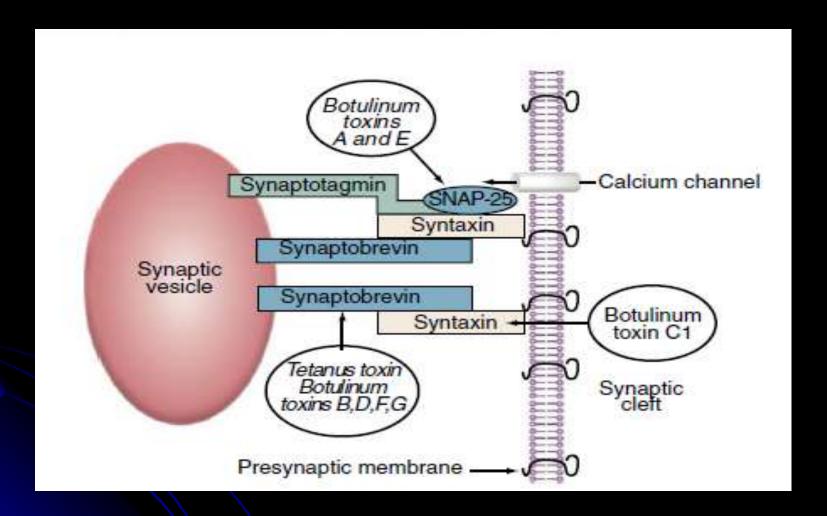
✓ Una vez absorbido en intestino delgado, por vía sanguínea y linfática, llega a los receptores nerviosos, produciendose una unión irreversible, en las terminales de fibras colinérgicas de la unión neuromuscular del músculo esquelético, fibras pre y post ganglionares parasimpáticas y simpáticas, glándulas sudoríparas y las preganglionares que van a médula suprarrenal.



Toxina Botulinica: Mecanismo de Acción

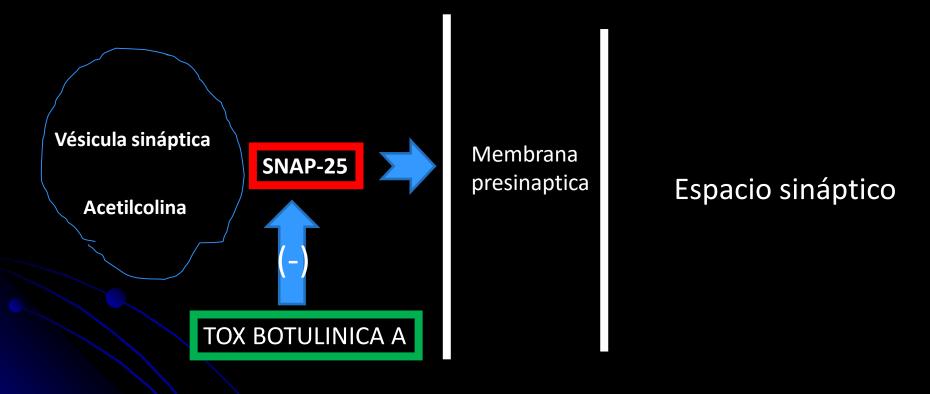


Toxina botulínica: mecanismo de acción



Toxina botulínica: acción sobre proteínas del complejo SNARE

Mecanismo intimo de acción de la Toxina botulínica A



La inhibición es irreversible, se requiere la síntesis de nuevas estructuras sinápticas, Lo que explica la duración prolongada del botulismo

Botulismo: formas clinicas

- Alimentario: toxina preformada-Brotes epidémicos-(Conservas caseras/alimentos envasados)
- Lactante: germinación de esporas en intestino, producción in situ de toxina
- Herida: contaminación de herida c/esporas, producción local de toxina
- Indeterminado o etiología desconocida o enterico del adulto: similar al del lactante
- latrogénico: uso terapéutico/estético de toxina
- Inhalatorio: bioterrorismo

Inhalacion de cocaina

Botulismo - Período Incubación

- √ Alimentario:
 - 6 hrs. hasta 10 días (2 hrs. a 14 días).

Primeros síntomas: 18 a 36 hrs.

- ✓ Lactante:
 - No esta determinado (Período corto).
- ✓ Herida:
 - 4 a 14 días.



Botulismo - Manifestaciones Clínicas

- ✓ Comienzo con síndrome digestivo.
- ✓ Compromiso pares craneales bilaterales.
- ✓ Sequedad de mucosas.
- Descenso simétrico (cefalo-caudal) con aparición de paresias y parálisis.
- Ausencia de fiebre (excepto botulismo herida).
- No hay alteración de la sensibilidad.
- No hay cambios en el estado de conciencia.



Ptosis Palpebral



Botulismo: clínica

- >50% manifestaciones gastrointestinales de inicio: nauseas, vómitos, cólicos intestinales y diarrea, luego constipación. El resto inicio con cuadro neurológico.
- Parálisis descendente simétrica con afección de pares craneales, respiratoria, secretoria, motora y autonómica

Botulismo: afección de pares craneales (Bilateral y simétrica)

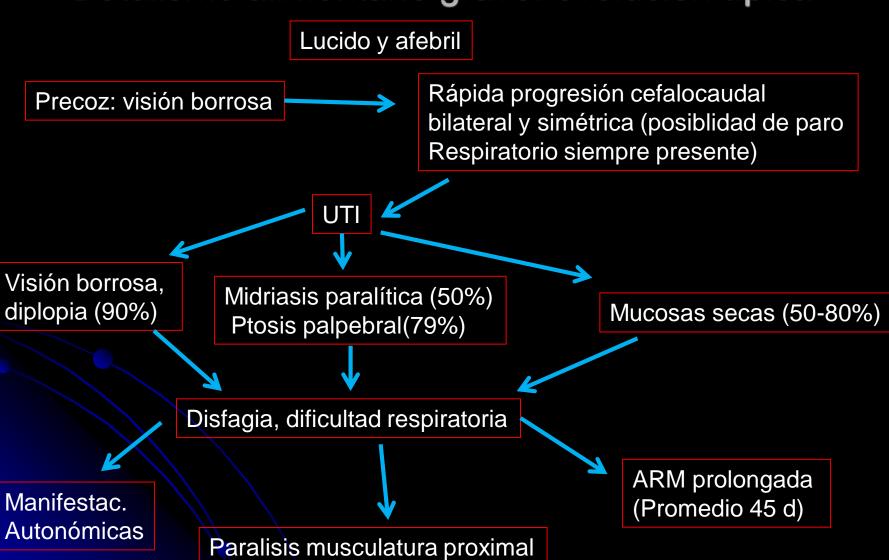
- Oftalmoplejia intrínseca: temprana y constante, visión borrosa seguida de midriasis paralítica bilateral (Que puede faltar hasta en 50% de los casos) y reflejo fotomotor abolido.
- Oftalmoplejía extrinseca: ptosis palpebral, estrabismo diplopía
- Paralisis faringo-laringea: afección de IX y X par.
 Disfagia, cambios en la voz, disartria, desaparición de reflejos faringeo (Nauseoso) laringeo (tusígeno)

Botulismo: otras paralisis

- Secretoria: piel y mucosas secas (boca, fauces, ojos).
 Signo frecuente y útil para diagnóstico.
- Parálisis respiratoria: intercostales, diafragma, músculos respiratorios accesorios (Formas graves).
 - --42% al ingreso compromiso respiratorio, 30% falla respiratoria.
 - --68% disnea dentro de las 48 hs
 - --87% de los que requieren VM son intubados dentro 48 hs/ingreso
- Parálisis muscular proximal en miembros, distal muy poco frecuente
- Autonómica: constipación, retención urinaria, bloqueo vagal con taquicardia, HTA, arritmias y a veces colapso cardiovascular súbito

(Parece más frecuente con tipo B)

Botulismo alimentario grave: evolución típica



Botulismo: Hospital Muñiz

Clínica	Toxina A(n: 20)	Toxina B (n: 8)	Toxina E (n: 5)
Visión borrosa	100%	87%	60%
Diplopia	95%	100%	40%
Midriasis	85%	62%	80%
Ptosis palpebral	75%	87%	80%

Sala 3 UTI: DAIPIC. 1984-1998. 33 pacientes (Mortalidad 12%)

1999-2004: 14 casos de botulismo sin mortalidad

Mortalidad actual: < 5% Clin Infect Dis 2018

Botulismo









Botulismo - Diagnóstico Diferencial-disfunción Neurológica

- Sindrome Guillain-Barre (variedad Miller-Fisher).
- ✓ Miastenia Gravis.
- ✓ Síndrome Eaton Lambert.
- ✓ ACV.
- ✓ Poliomielitis.
- ✓ Difteria.
- ✓ Encefalitis.
- ✓ Aminoglucósidos (Bloqueo neuromuscular).



Botulismo alimentario: criterios clinicos

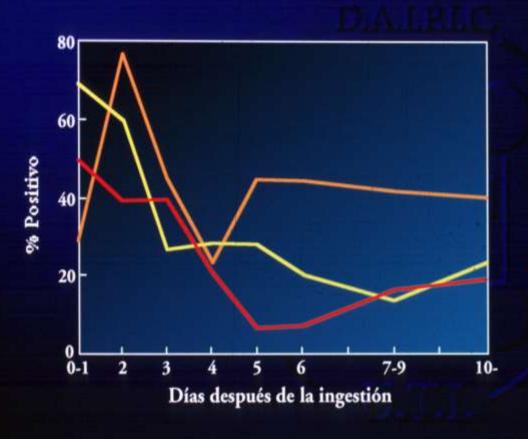
- 1) PARALISIS PARES CRANEALES BILATERAL
- 2) PARALISIS FLACCIDA DESCENDENTE SIMETRICA
- 3) PARALISIS SECRETORA
- 4) SIN FIEBRE
- 5) LUCIDO
- 6) NO DEFICIT SENSITIVO

CDC MSAL 2016

Botulismo: diagnostico microbiológico

- Determinación / toxina: bioensayo por inoculación intraperitoneal en raton albino ("gold standard")
- --Sobrenadante de alimentos
- --Suero, material gástrico, materia fecal, vomitos (Previo a la administración de antitoxina)
- --Muerte en 24-48 horas de los ratones no protegidos por antitoxina especifica
- Cultivo de materia fecal
- En investigación: ELISA, Espectrometria de masa, PCR

Botulismo - Determinación de Neurotoxina



- Neurotoxina en sangre
- Neurotoxina en Materia Fecal
- Cultivo de Materia Fecal



Botulismo: diagnostico

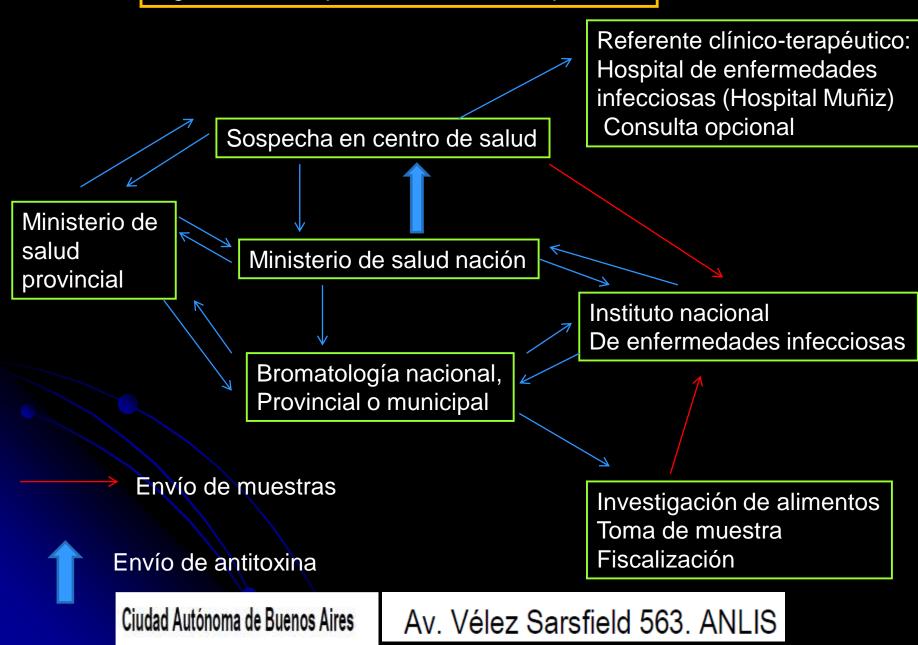
Muestra	Alimentario	Lactante	Herida
Sangre (Toxina)	+(75-100%) Resultado en 24-48 hs	+ (60%)	+
Materia fecal (Toxina)	+ (≈ 24-100% < 3 dias)	+ (≈ 100%)	-
Contenido gástrico (Toxina)	+	-	-
Alimentos (Toxina)	+	-	-
Materia fecal (Cultivo)	+ (55%)	+	-
Material de herida (Cultivo y toxina)	-	-	+

Botulismo: envío de muestras

Tipo de muestra	Cantidad	Condiciones de envío
Suero	6-7 ml (Sin anticoagulante)	-Enviar suero urgente -Refrigerado 4-8°C (No congelar)
Materia fecal(Si constipado enema)	≥ 5 gramos en tubo o frasco estéril (Toxina y cultivo) En lo posible no enviar hisopo	Refrigerado 4-8°C (No congelar). Hasta 7 dias del inicio
Lavado gástrico	≥ 2-3 ml en tubo o frasco estéril	Refrigerado 4-8°C (No congelar) Ingesta reciente especialmente < 4 hs
Vómitos	≥ 2-3 ml en tubo o frasco limpio	Refrigerado 4-8°C (No congelar) Ingesta reciente especialmente < 4 hs
Alimentos	Comercial: en envase original. Casero: envase original o frasco limpio con buen cierre	Refrigerado. Conservar rótulo (Comercial)

MSAL 2016

Algoritmo de respuesta ante caso sospechoso



Botulismo - Evolución de la Enfermedad Según Tipo de Neurotoxina

Intubación orotraqueal y AVM:

67% tipo A

52% Tipo B

39% tipo E

Mortalidad tipo A 2 veces mayor que tipo B

- •Enfermedad mas severa
- Requerimientos de ARM con mas frecuencia.
- √ Tipo B:

✓ Tipo A:

- · Paciente con período de incubación prolongado.
- ✓Tipo E:
 - Paciente con período de incubación corto.



Botulismo: Tratamiento

- Eliminación de toxina del tubo digestivo: lavado gástrico hasta las 12 hs y enemas evacuantes hasta 36 hs de la ingesta
- Derivación a UTI
- Manejo de la vía aérea. Realizar intubación si:
 - --Dudas sobre competencia de vía aérea (disartria, disfagia, mal manejo de secreciones)
 - -Taquipnea, disnea
 - -Capacidad vital < 12-20 ml/Kg (CV < 30% de valor predictivo)??
 - --Presión espiratoria forzada < 40 cmH20??
 - --Test de recuento en espiración (luego de inspiración forzada) <25?
 - --ETCO2(Capnografia??)
 - --Ecografía diafragmática??
- --No esperar a la hipoxemia o a la hipercapnia

Programar traqueostomía (Intubación prolongada)

- Antitoxina Bivalente/ trivalente dentro de las 1ras 24 hs de iniciado el cuadro clínico (No mas de 5 días): \underset mortalidad y duración de ventilacion mecanica
- Herida: debridar (aún si no impresiona infectada) y ATB(Penicilina G, Metronidazol

Antitoxina botulínica (Equina)

- Suero antibotulinico anti A (Butantan Brasil): ampolla de 20 ml (10.000 UI)
- Suero antibotulínico bivalente (A-B): A 7.500 UI, B 5.500 UI (Aventis)
- EEUU: heptavalente-HBAT- (A-G) (CDC 2010 FDA 2013) Dosis 1 vial
- Suero antibotulínico trivalente (A-B-E) Connaught Canada (Dosis 1 frasco)
- --Anti A: 7.500 UI
- --Anti B: 5.500 UI
- --Anti E: 8.500 UI
- Suero antibotulínico trivalente (A-B-E) Behring Alemania (Dosis 2 frascos)
- --Frasco ampolla de 250 ml
- --Anti A: 750 UI x ml
- --Anti B: 500 UI x ml
- --Anti E: 50 UI x ml
- Bivalente A-B (Instituto Biológico Tomás Perón Pcia BS AS): 5000 UI anti-A, 5,000 UI anti-B (Única disponible en Argentina)

La antitoxina botulínica neutraliza toxina circulante, es inactiva sobre la toxina fijada

Botulismo: antitoxina

- Usar en lo posible trivalente (Argentina brotes por A, B y E)
 Actualmente los casos reportados producidos x Toxina A
- Disponible en la Argentina en la actualidad: antitoxina bivalente (A-B) Instituto biológico Tomás Perón.
 Dosis: dos frascos vía EV. No seria necesario repetir dosis (Instituto Malbran)
- Progresión después de 4 hs: administrar otra dosis??
 (Discutido vida media 5-7 dias) MSAL 2016
- Modo de administración: diluir en 250 cm3 de Dx5% en 1 hora, se puede Premedicar 20 min antes c/ dexametasona y difenhidramina
- Origen equino. Administrar en UTI
- Se esta proyectando la elaboración de antitoxina ABEF
- Administrar dentro de los primeros 5 días (optimo < 48 hs)

Antitoxina botulinica

Safety and Clinical Outcomes of an Equine-derived Heptavalent Botulinum Antitoxin Treatment for Confirmed or Suspected Botulism in the United States

Jason S. Richardson, Geraldine S. Parrera, Hugo Astacin, Harpreet Sahota, Deborah M. Anderson, Christine Hall, and Tim Babinchak

CID 2020:70 (1 May)

N: 162

Antitoxina ≤ 48 hs

- ↓ estancia hospitalaria y UTI
- ↓ necesidad de Ventilación mecánica
- ↓ Duración ventilación mecánica

Efficacy of Antitoxin Therapy in Treating Patients With Foodborne Botulism: A Systematic Review and Metaanalysis of Cases, 1923–2016

Clinical Infectious Diseases®

2018:66(S1):S43-56

- ↓ mortalidad
- ↑beneficio con antitoxina≤ ≤ 48 hs

20% pacientes tiene aún toxina circulante hacia el día 6to de la enfermedad Se ha detectado en un paciente hasta 25 días de iniciado los síntomas (CDC2021) No esta claro el punto de corte:

- -Ideal < 48 hs-
- -Se acepta hasta 5 días en Argentina (Msal 2016)
- -EEUU > 7 días probablemente sin beneficio (CDC 2021)

Botulismo: recuperación

- Recordar: la toxina se fija en forma irreversible por lo que se requiere síntesis de novo de terminales axónicas.
- ARM prolongada: puede llegar a 6 m (Tox A media 58 d , Tox B media 26 días)
- Recuperación diafragmática muy lenta (recuperación de capacidad vital pulmonar en 2 años)
- Paralisis intrinseca (Acomodación) lo último que se recupera
- Mortalidad: era pre UTI 60%, en la actualidad 3-7.5%. de >60 años:
 30%.1er caso de brote : 25%, luego 4%

Tabla N°1: Duración media de la parálisis muscular producida por una única inyección de distintas NTBo en músculos esqueléticos

Especie	Α	В	С	E	F
Hombre	4-6 meses	2-3 meses	4-6 meses	4-6 semanas	1-2 meses

Botulismo

Formas clínicas especiales

- **Del lactante
- **De herida
- **Indeterminado (Intestinal del adulto)
- **latrogénico
- **Inhalatorio

Botulismo del lactante

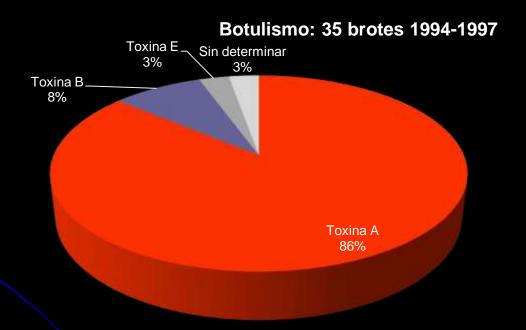
- EEUU 1976: primeros casos
- Argentina 1982: primeros seis casos (Mendoza)
- EEUU y Argentina países con mayor reporte de casos
- FORMA CLINICA MAS FRECUENTE EN ARGENTINA
- Grupo de riesgo: < 1año (94% < 6 meses)
- Factores de riesgo: Miel 20% casos (No administrar en niños < 1 año), infusiones de hierbas (manzanilla, anis estrellado), aerosolización de esporas (alfombras, polvo en suspensión, vientos)
- Zonas de suelo con

 concentración de esporas
- Colonización intestinal (especialmente ciego) con síntesis local de toxina (falta de flora competitiva)
- Constipacion ≥ 3 dias factor de riesgo
- Mortalidad < 1% (recaida 5%)

Toxina Botulinica Efectos Adversos

- Dolor, ardor, eritema, hematomas
- Ptosis (por difusion de toxina a otros grupos musculares)
- Botulismo iatrogénico: excepcional. Dosis terapéutica: 0,3% de la dosis letal oral y 0,005% de la inhalatoria. Con fines estéticos muy raro (Ocasionalmente ptosis palpebral), para trastornos del movimiento: raros casos de botulismo sistémico.
- 2004: 4 pacientes con botulismo iatrogénico (uso ilegal de Tox botulínica A) recibieron > 2000 veces la dosis letal humana
- 2023: 71 casos (Turquia 53, Alemania 16, Austria 1, Suiza 1)
 - -Originados en inyecciones en 2 hospitales en Turquía
 - -La mayoria mujeres (Inyección intragástrica para ↓peso)
 - -Casos leves a graves (5 en UTI)
 - No se registraron obitos

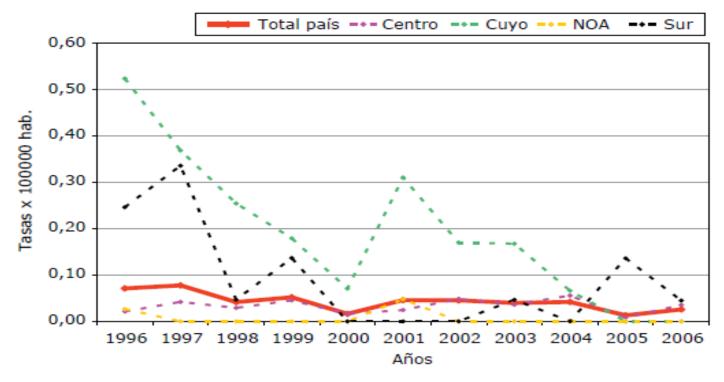
Botulismo Argentina



En la actualidad (desde aprox 2008) solo casos por toxina A

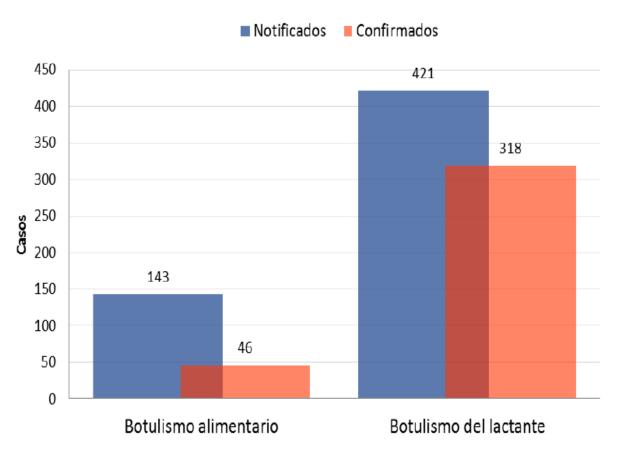
Botulismo en Argentina

Gráfico 8: Evolución de las tasas de notificación de botulismo por 100.000 habitantes según provincias. Argentina, 1996-2006.



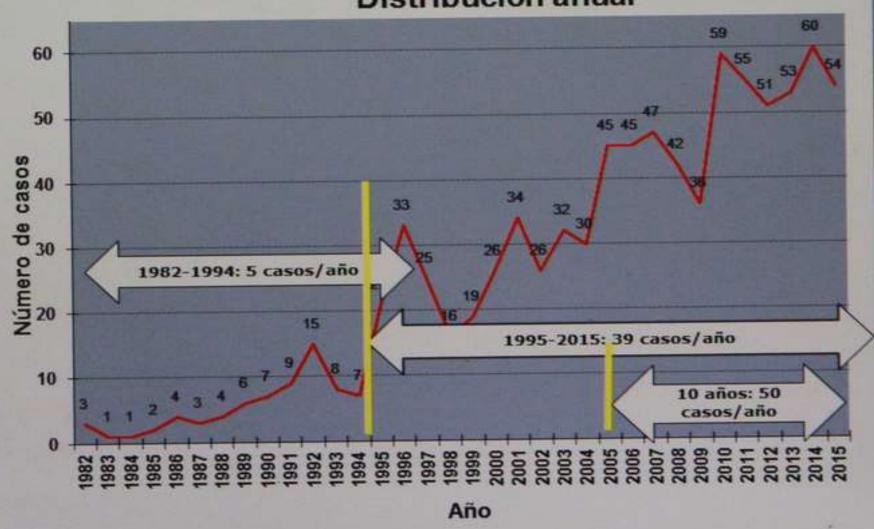
Fuente: SNVS. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación.

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 del Lactante en Argentina 1982-2015 (34 años): 879 casos Distribución anual



Botulismo alimentario: prevencion

- No consumir conservas industriales dañadas
- Alteración del aspecto: raro (algunas cepas proteoliticas A y B)
- Alimentos con †riesgo: Conservas caseras mal elaboradas
- --pH alcalino
- --Bajo contenido de glucosa y sal
- Lactantes: miel, polvo (no limpiar alfombras)

"Escabeche": alimentos crudos o cocidos, enteros o fraccionados sometidos a la acción del vinagre con adición de condimentos, con/sin cloruro de sodio La fase líquida debe presentar, a 20°C, pH no superior a 4,3

Botulismo alimentario: prevencion

- Toxina termolábil
- --Se inactiva a 80-100°C (Ebullición) x 20-30 min
- --Metodo practico: hervir la conserva en su envase cerrado a baño María x 30 min y consumir inmediatamente (se inactiva la toxina, NO las esporas). Si se lo coloca en heladera no mas de 72 horas.
- Espora: resistente al calor (100°C por ≥ 6 horas), ebullición favorece anaerobiosis, se destruyen a 121°C x 5-15 min
- --La cocción con olla a presión inactiva esporas

Conclusiones

- Alto nivel de sospecha ante toda parálisis fláccida descendente simétrica
- Argentina:
- --↑ incidencia de botulismo del lactante
- -- Casos por toxinas A, B y E
- -- En los últimos años: toxina A