

Módulo Técnico dirigido al médico y otros profesionales de la salud, que frente a esta enfermedad necesiten información sistematizada en clínica, diagnóstico y procedimientos de vigilancia epidemiológica que sea útil para las acciones de prevención y control de estos daños.

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Eduardo Pretell Zárate

Ministro

Dr. Arturo Vasi Páez

Vice Ministro

OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA

Dr. Percy Minaya León

Director General

Dr. Roberto Del Aguila Vázquez

Director Ejecutivo de Vigilancia y Evaluación Epidemiológica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Eduardo Salazar Lindo

Jefe

Dra. Nora Reyes Puma

Sub-jefa



UN PROYECTO CONJUNTO DE
LA OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA (OGE)
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)

BOTULISMO

Redacción:

Víctor Alberto Laguna Torres, Msc
Oficina General de Epidemiología.
Médico Infectólogo por la Universidad Nacional de San Marcos, Perú
Magíster en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
por la Universidad Nacional de Brasíla, Brasil.

Víctor Suárez Moreno
Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Instituto Nacional de Salud

PARTICIPARON EN LA REVISIÓN Y CORRECCIÓN DE LOS TEXTOS

Sara Morales de Santa Gadea
Biologa, Laboratorio de Bacteriología Especial
Instituto Nacional de Salud

Roberto del Aguila Vasquez, MSP
Médico Epidemiológico
Magister en Salud Pública
Oficina General de Epidemiológica

Catalogación hecha por el Centro de Documentación del I.N.S. / OGE

Perú. Ministerio de Salud

Botulismo. -- Lima: Ministerio de Salud, OGE, INS, 2001.

36 p.--(Módulos Técnicos. Serie de Documentos Monográficos; 11)

1. BOTULISMO /diagnóstico 2. BOTULISMO/prevención y control
3. VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA

I. Perú. Oficina General de Epidemiología.

II. Perú. Instituto Nacional de Salud.

ISBN: 9972-857-08-5

Hecho el depósito legal: 1501152001 - 0091

©Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología, 2001.

Camilo Carrillo 402, Jesús María, Lima, Perú.

Tel.: 330-3403 / Fax: 433-5428

Postmaster@oge.sld.pe

©Instituto Nacional de Salud, 2001.

Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú.

Telfs.: 471-9920 471-3254 / Fax: 471-7443 471-2529

Postmast@ins.sld.pe

Se autoriza su reproducción total o parcial siempre y cuando se cite la fuente.

Indice

I. INTRODUCCION	6
• Historia de la Enfermedad	
II. MICROBIOLOGIA	8
III. PATOGENIA / FISIOPATOLOGIA	10
• Intoxicación Alimentaria	
IV. ASPECTOS CLINICOS	14
• Cuadro Clínico	
• Exámenes auxiliares	
• Tratamiento	
V. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	18
• Fuente de infección y modo de transmisión	
• Reservorio	
• Periodo de incubación y de transmisión	
• Susceptibilidad e inmunidad	
• Factores de riesgo	
• Distribución geográfica	
VI. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	21
• Detección de la toxina	
• Aislamiento del Germen	
• Otras técnicas	
VII. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	24
VIII. PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA	25
• Sistema de información	
• Definiciones operativas	
• Botulismo infantil	
• Botulismo por heridas	
• Manejo de las muestras en Botulismo	
IX. MEDIDAS DE PREVENCION Y CONTROL	27
• Medidas de prevención	
• Medidas de control	
• Acciones ante brotes	
• Tratamiento de los casos	
• Tratamiento de los contactos	
ANEXOS	30
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34

I Introducción

Es una enfermedad neuromuscular que se produce como consecuencia de la acción de una potente neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum*.

Representa un claro ejemplo de cómo deben realizarse con rapidez y eficiencia acciones conjuntas entre clínicos y epidemiólogos basados en la comunicación inmediata de hechos y evidencias.

Esta entidad, aunque rara, puede matar rápidamente después que el individuo ingiere alimentos contaminados los que pueden estar expuestos a varias personas. En este caso se le llama botulismo transmitido por alimentos y es una emergencia sanitaria.

Existen cuatro síndromes, clínica y epidemiológicamente distintos. En el caso del botulismo transmitido por alimentos contaminados las manifestaciones clínicas son resultado de la ingestión de alimentos con la toxina preformada.

Existe también el botulismo por heridas contaminadas donde los organismos se multiplicaron y produjeron toxinas en una herida.

El botulismo infantil, es resultado de la ingestión de esporas y su consecuente diseminación. Asimismo en el botulismo infantil hay producción endógena de toxina por esporas germinativas de *Clostridium botulinum* en el intestino siendo, éste uno de los últimos síndromes en ser descritos.

Finalmente, cuando hay colonización del intestino por *C. botulinum* se producen las

infecciones del adulto de origen entérico.

Todas las formas de Botulismo pueden ser fatales y son consideradas emergencias médicas.

El botulismo más frecuente es por la ingestión de alimentos contaminados y viene a ser un envenenamiento agudo al ingerir la toxina producida por *Clostridium botulinum*. La enfermedad se caracteriza por trastornos oculares, sequedad de boca y parálisis muscular descendente.

La mayor parte de los casos resulta de la preparación casera de los alimentos para conservar, o de alimentos enlatados en mal estado.

Usualmente ocurre en grupos familiares y afecta pequeños grupos de personas. En estos casos es usual encontrar que la comida fue preparada con procedimientos de cocción inadecuados incapaces de eliminar a las esporas de clostridium. Ellos fueron almacenados por varias horas o días en condiciones de anaerobiosis y a temperaturas insuficientes para inhibir el crecimiento de esporas y la producción de toxina. La toxina se absorbe en duodeno y yeyuno.

Los alimentos preparados comercialmente ocasionan brotes en mayor número de personas debido a que la diseminación del producto es en una mayor área.

El botulismo ha sido reportado en todas las partes del mundo aunque el *Clostridium botulinum* tiene patrones de distribución regional.

Los siete tipos de *Clostridium botulinum* (A-G) se distinguen entre sí por las características antigénicas de las neurotoxinas que producen. Los subtipos que producen enfermedad en humanos son las toxinas del tipo A, B, E y en raros casos la F. El tipo G no está aún relacionada a casos humanos o animales y los tipos C y D causan enfermedad en pájaros y mamíferos.

Desde^{2,25} 1973 el Centro de Prevención y Control de enfermedades de EEUU tiene reportados 724 casos de botulismo transmitido por alimentos, 3 casos de botulismo por heridas y 71 casos de botulismo infantil.

En las últimas décadas nuevos vehículos de transmisión han aparecido de tal manera que el botulismo en heridas asociado al uso de la heroína (Black tar) se ha incrementado desde 1994. Recientemente el uso potencial de la toxina botulínica para atentados terroristas ha concertado la atención de la comunidad internacional.²

Los brotes de botulismo constituyen emergencias en salud pública y requieren la rápida acción de clínicos y epidemiólogos para prevenir casos adicionales y usar oportunamente la ventilación mecánica y la antitoxina.²

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

A finales del siglo XVII se describió un síndrome caracterizado por debilidad muscular y dificultad respiratoria que estaba ligado a la ingestión de “embutidos de sangre”. Este síndrome tomó el nombre de “envenenamiento por embutidos”.³ En Alemania, Escandinavia y Rusia se presentaron brotes de esta enfermedad relacionados a embutidos, carnes y pescado.

El término botulismo apareció como consecuencia de “botulus” que en latín es la palabra para denominar embutidos

En 1897 Van Ermengem detectó una potente neurotoxina en un jamón implicado en un brote de botulismo y aisló un organismo que producía la toxina y crecía solo en la ausencia de oxígeno. En series de experimentos microbiológicos él determinó que a) No se trataba de una infección pero si una intoxicación causada por una toxina producida en los alimentos por la bacteria b) La bacteria no produce toxina en el alimento si la concentración de sal no es suficiente³¹. c) La toxina es termolábil d) La toxina cuando es ingerida en los alimentos contaminados, es resistente a los ácidos.

En enero de 1998 se presentó un brote de botulismo en Buenos Aires que comprometió a 21 choferes de una línea específica de ómnibus.⁴ Estos choferes ingerían sus alimentos en un puesto común. El brote estuvo relacionado a un tipo de comida llamada Matambre (carne argentina enrollada). La cocción insuficiente y la conservación inadecuada fueron responsables de la presencia de esporas en el alimento. El brote cobró especial interés toda vez que se trataba de choferes de vehículos de transporte público y presentaron visión borrosa. No hubo muertes.

En Perú se han presentado brotes relacionados a alimentos enlatados como los espárragos. En otra oportunidad (junio de 1999) se presentó un caso en el cual no se comprobó la presencia de toxina en los alimentos ingeridos, sin embargo se realizó todo el operativo correspondiente que incluyó la administración de la antitoxina. El paciente presentó características clínicas compatibles con Botulismo.

En otras oportunidades se han presentado casos sospechosos en los cuales se buscó establecer la relación entre alimento y la presentación clínica compatible.

II Microbiología

Los *Clostridium* son bacilos anaeróbicos. Forman esporas características, la ubicación de las cuales es importante para la identificación de la especie. Tienen un metabolismo estrictamente fermentativo. Estos microorganismos no crecen en condiciones aeróbicas pero sus esporas son capaces de sobrevivir a largos periodos de exposición al aire.

Pueden ser encontrados en todos los hábitats de la naturaleza donde hay presencia de compuestos orgánicos, incluyendo los suelos, sedimentos acuáticos y el tracto intestinal de los animales.

Los *Clostridium* son capaces de fermentar una amplia variedad de compuestos orgánicos. Pueden producir ácido butírico, ácido acético, butanol y acetona, así como grandes cantidades de gas (CO₂ y H₂) durante la fermentación de los azúcares. También producen una amplia variedad de enzimas extracelulares para degradar grandes moléculas biológicas en el ambiente en compuestos fermentables. Así, los *Clostridium* juegan un rol importante en la naturaleza, en la biodegradación y el ciclo de carbono⁵.

Usualmente los preparados con Gram son suficientes para demostrar la presencia de esporas; las coloraciones especiales para esporas no ofrecen ventajas particulares. Sin embargo, el examen de un preparado fresco con un microscopio de contraste de fase es útil cuando las esporas son maduras y refractarias.

Un método útil para demostrar la producción de esporas es inocular un tubo inclinado de agar carne cocida e incubarlo de forma anaeróbica durante 5 a 7 días a 30°C.; las células de las colonias producidas se observan en un preparado con coloración de Gram o en fresco con microscopio de contraste de fase⁶.

Las especies de *Clostridium botulinum* son un grupo de diferentes microorganismos que tienen un nombre en común sólo porque producen toxinas similares. Usualmente una especie de *C. botulinum* produce un solo tipo de las 7 toxinas: A, B, C, D, E, F y G. Las especies son divididas dentro de 4 grupos fisiológicos. Organismos del grupo I son proteolíticos en el cultivo y pueden producir toxinas A, B o F. Organismos del grupo II son no proteolíticos y pueden producir los tipos de toxina B, E o F. Organismos del grupo III producen las toxinas C o D y el grupo IV produce el tipo G⁷. El material genético que codifica la producción de las toxinas C y D se encuentra dentro de bacteriofagos, siendo posible convertir un *C. botulinum* productor de C en uno productor de D y viceversa. Algunas cepas de *C. baratii* y *butyricum* productoras de estas toxinas también han sido reportadas.

Estos microorganismos son bacilos anaeróbicos, de 3 a 8 micras de dimensión, gram positivos y móviles por flagelos peritricos. Esporas ovals, subterminales son producidas en número variable, dependiendo del aislado particular y del medio de cultivo.

Reacciones en los cultivos varían grandemente y las especies incluyen cepas proteolíticas y no proteolíticas, así como cepas sacarolíticas y no sacarolíticas.

De los 7 tipos de toxinas producidas, los humanos son más susceptibles a los tipos A, B, E y F. Los tipos C y D son más tóxicos para animales. El tipo G es raro, con solo unos pocos casos humanos reportados. Las toxinas son liberadas como proteínas inactivas y necesitan ser clivadas por una proteasa para exponer el sitio activo. La toxina A es la más potente; la ingestión de 10^{-8} gr. puede matar a un humano ⁸.

En la Tabla N°1 se presentan algunas características que permiten diferenciar el *C. botulinum* de otros *Clostridium*.

Las esporas del *C. botulinum* pueden ser

encontradas en los alimentos. La toxina botulinica puede ser destruida de los alimentos al hervir estos a una temperatura de 100°C por 10 minutos, pero las esporas pueden sobrevivir ²⁸. Para destruir las esporas, los alimentos deben ser hervidos a presión por un tiempo más prolongado y a temperaturas más altas. Ciertas condiciones ambientales tales como condiciones anaerobias, pH mayor de 4.6 ³¹, temperaturas mayores de 4°C, humedad alta y ausencia de flora bacteriana que compita, promueven la producción de toxinas en alimentos contaminados con *C. botulinum*. Estas características fueron observadas en alimentos que estuvieron involucrados en un brote en Europa ¹⁰. Alimentos cubiertos en aceite también pueden proporcionar las condiciones anaerobias para la producción de la toxina.

Tabla N°1
Identificación de Bacilos Gram positivos esporulados ⁹

Especie	ESP	LEC	LIP	DES. EN ANAEROBIOISIS	GELATINA	DIGES. DE LA LECHE	INDOL	GLU	MALT	LAC	SAC	SALIC	MAN
<i>C. botulinum</i>	OS	-	+	-	+	+	-	+	-/W	-	-	-	-
<i>C. difficile</i>	OS	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-/W	+/-
<i>C. perfringens</i>	OS	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-
<i>C. tetani</i>	RT	-	-	-	+	+/-	V	-	-	-	-	-	-

III Patogenia / Fisiopatología

El ciclo se inicia con el ingreso de esporas o de toxina ya formada.

La patogenia es debida a la toxina que impide la liberación de la acetilcolina con las consecuencias que esto conlleva.

La toxina es altamente neurotrópica. Es transportada esencialmente por vía linfática, actúa al nivel de la unión mioneural, inhibiendo la liberación de la acetilcolina y se piensa que el ión calcio sea impedido de desencadenar la exocitosis de la acetilcolina.

La forma por la que el humano adquiere la enfermedad es principalmente por la ingestión de toxina preformada o de esporas que la formarán. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de toxina producida y no del sitio de su producción.

La toxina preformada es adquirida por la ingestión del alimento en la que fue producida. En el caso de las esporas que irán a formar la toxina *in situ*, éstas generalmente son introducidas en una herida, donde germinan y producen la toxina.

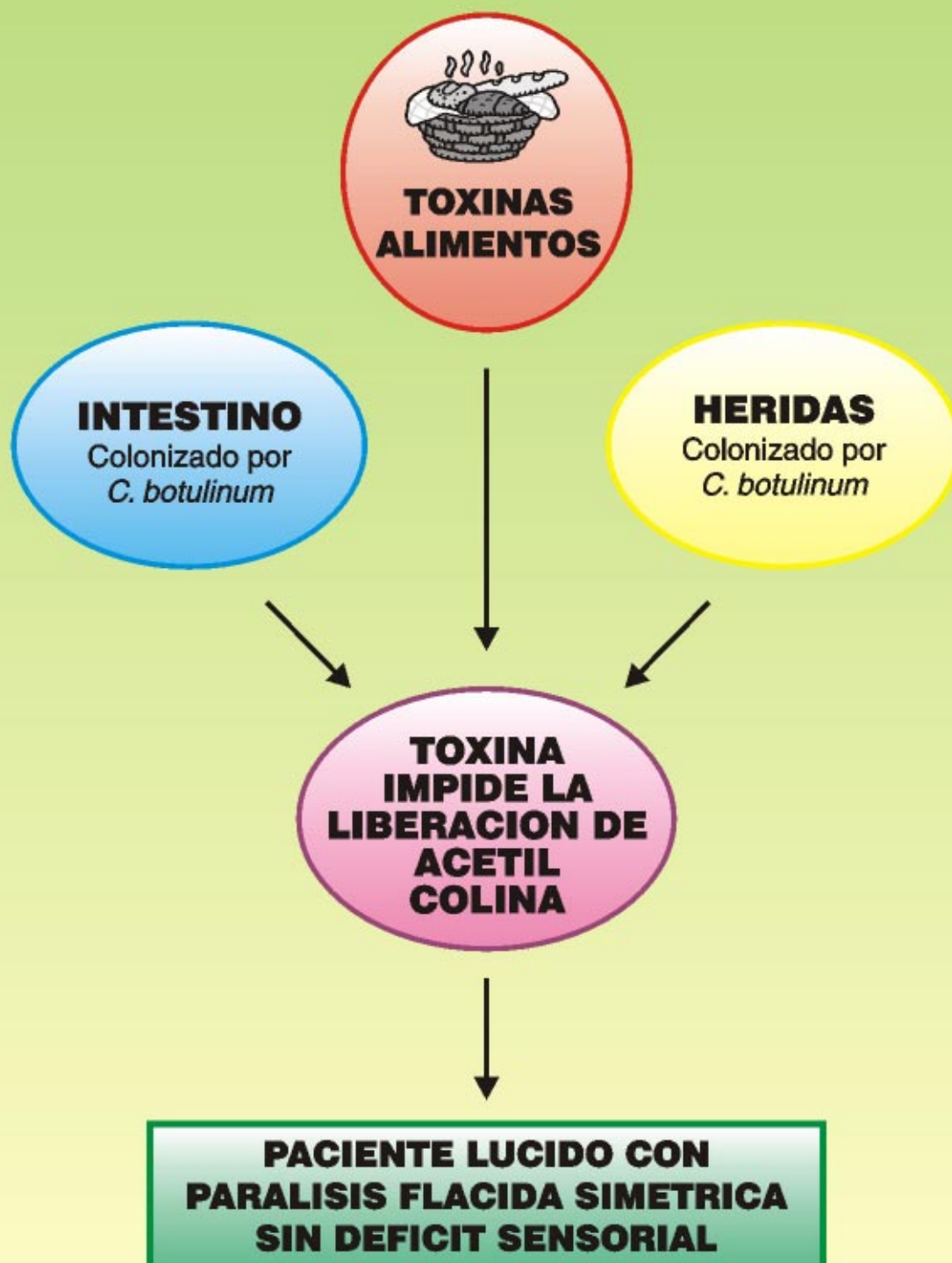
En la forma alimentaria, la toxina es absorbida en el duodeno y el yeyuno de donde pasa al torrente sanguíneo. Posteriormente por vía linfática, alcanza las sinapsis colinérgicas periféricas (incluidas la unión neuromuscular). En este local la toxina se internaliza en las terminaciones nerviosas presinápticas y consecuentemente bloquea el accionar de la acetilcolina al impedir su secreción desde la membrana neuronal. Las evidencias iniciales

sugerirían que esta unión es irreversible, sin embargo ocurre recuperación funcional al regenerarse las fibrillas neuronales y restablecerse la unión neuromuscular. Esto explica por qué la debilidad muscular en muchos individuos dura varias semanas después de que la toxina fue eliminada del intestino y la corriente sanguínea, asimismo explicaría por qué individuos severamente afectados se recuperan en varios meses o años; sin embargo existen algunos individuos que nunca se recuperan totalmente.

Los músculos reaccionan como unidades denervadas. La toxina no tiene efecto ni sobre la conducción nerviosa ni sobre el poder contráctil de las fibras, las cuales continúan reaccionando a los estímulos directos.

La toxina actuaría sobre los centros reguladores de la respiración pero esto no ha sido confirmado y esta hipótesis se basa en datos experimentales. Este efecto central es controversial¹¹.

Esquema de la fisiopatología del Botulismo



Aunque toda la inervación colinérgica puede estar comprometida los nervios craneales son los que se comprometen más intensamente. La toxina botulínica afecta la secreción de la acetilcolina sólo periféricamente por lo que el sistema nervioso central no está afectado. No se conoce la causa exacta por la cual la toxina botulínica no bloquea la secreción centralmente. Puede ser debido a la incapacidad de cruzar la barrera hematoencefálica o por que no consigue unirse en los lugares centrales de secreción de la acetilcolina.

Los nervios craneales autonómicos y la actividad motora de los nervios craneales son los únicos susceptibles a los efectos de la toxina. Los nervios craneales son casi siempre afectados mucho antes y en mayor magnitud que los nervios periféricos y los músculos respiratorios. Algunos nervios craneales parecen ser más sensibles que otros al efecto de algún tipo de toxina botulínica. La parálisis ocular por ejemplo se produce aparentemente con mayor frecuencia con la toxina del tipo A que con la del tipo B. Asimismo, en el laboratorio habría diferencias en los efectos de la toxina de tipo A y B. Las razones por las cuales esto ocurre no están claras, probablemente las diferencias moleculares entre los tipos de toxina que determinan diferencias inmunológicas también producen capacidades diferentes para unirse a las uniones neuromusculares.

Las toxinas de todos los tipos consisten en una cadena pesada de 100 kd unida por un puente disulfuro, a una cadena ligera de 50 kd.¹²

La toxina botulínica es sintetizada como una cadena polipeptídica única de baja potencia. Posteriormente es partida por una proteasa bacteriana para producir dos cadenas, la cadena

liviana constituye aproximadamente un tercio de la masa total. Como sucede con la tetanospasmina, las cadenas se mantienen conectadas por un puente disulfuro. La toxina de tipo A seccionada se convierte, sobre la base de su peso molecular, en la toxina más potente hallada en la naturaleza. Al contrario de las esporas, la toxina es termolábil. Los diferentes tipos de toxina pueden sufrir diferente procesamiento postsintético.

Una vez presente en la sinapsis, la toxina impide la liberación de acetilcolina (ACh). Esto parece ser el resultado de un proceso de tres estadios.

- La cadena pesada de la toxina media la unión a los receptores presinápticos. La naturaleza de estos receptores es incierta; diferentes tipos de toxina se unen a diferentes receptores, en los que los receptores de tipo B superan en número a los receptores de tipo A por un factor de cuatro.
- La porción catalítica que está en la cadena ligera de la toxina² es internalizada en la célula por endocitosis.
- Una vez dentro de la neurona, los tipos de toxina probablemente difieren en los mecanismos por los cuales inhiben la liberación de ACh³⁴ pero se ha descrito un mecanismo similar o idéntico al de la tetanospasmina (clivaje proteolítico de sinaptobrevina II), el resultado es que la estimulación de la célula presináptica (por ejemplo la motoneurona alfa) no produce liberación de transmisores y causa en consecuencia parálisis en el sistema motor o disfunción autonómica cuando se afectan las terminaciones nerviosas parasimpáticas o los ganglios autónomos.

Una vez dañada la sinapsis queda, al parecer, permanentemente inútil. La recuperación de la función exige arborización del axón presináptico y la posterior formación de una sinapsis nueva.

La toxina botulínica es transportada dentro de los nervios en forma análoga a la tetanospasmina y por tanto puede ganar acceso al SNC. Sin embargo la afectación sintomática del SNC es rara .

La toxina botulínica es considerada la más potente sustancia letal conocida. Es 15000 a 100000 veces más tóxica que el organofosforado llamado sharin, que fue utilizado en un ataque terrorista en el subterráneo de Tokio ² .

INTOXICACION ALIMENTARIA

En el alimento ocurre un proceso importante en el desarrollo del mecanismo patogénico. La toxina botulínica sería la única que actúa por ingestión. El alimento brinda al individuo la toxina previamente elaborada en el medio externo y este proceso tiene algunas características:

Contaminación previa El alimento a ser enlatado o envuelto tiene que contaminarse previamente con el *Clostridium* o con sus esporas. Si son alimentos vegetales seguramente fueron lavados y enjuagados inadecuadamente. En caso de alimentos de origen marino (peces) es necesario tener en cuenta que en algunos lugares el botulismo podría ser endémico y contaminar a estos animales.

Esterilización defectuosa Este alimento contaminado debería quedar libre del microorganismo con una esterilización cuidadosa que se realiza en las industrias, sin

embargo al ocurrir procesos de esterilización a temperaturas inadecuadas el alimento no queda apto para el consumo humano.

Período de preparación Es necesario que se de un espacio de tiempo entre la preparación de la conserva y su utilización que es el denominado “período de preparación de la conserva”¹³

Distribución no uniforme de la toxina Hay un mecanismo de “azar” en el botulismo, debido a que existen porciones en el alimento con gran concentración tóxica que contrasta con otras porciones que tienen escasa concentración. Esta toxina se distribuye con mayor facilidad en las conservas vegetales que en las animales. Así entre diferentes consumidores del mismo alimento algunos padecen gravemente de la enfermedad mientras que otros lo hacen de forma leve e inclusive puede haber personas asintomáticas.

Aparente no alteración del alimento. El producto contaminado podría caracterizarse por la producción de gas y las latas podrían hincharse, sin embargo la mayoría de veces el alimento no presenta mayor alteración en el olor o sabor normal.

Ingestión del alimento por el tracto gastrointestinal. El paciente podría presentar vómitos y diarrea precoz lo que favorecerá la eliminación de parte del alimento. Esto ocurre cuando hay alguna contaminación alimentaria concomitante. Paradójicamente favorece el pronóstico.

La toxina se absorbe en el estómago e intestino delgado y el ácido del estómago no la inactiva y por el contrario en presencia de la tripsina se activa, principalmente la toxina del tipo E.

IV Aspectos clínicos

El Botulismo se manifiesta como un síndrome de parálisis flácida aguda, sin alteración del nivel de conciencia. Existen 4 formas, según la fuente de transmisión: transmitido por alimentos, infantil, de heridas, de adultos. Antes de que se desarrollaran las unidades de cuidados intensivos y la ventilación mecánica, la mortalidad era de 60%; Actualmente es de 5 a 10% en los casos de botulismo transmitido por alimentos.²

Cuadro clínico

La presentación clínica del Botulismo corresponde a una neuropatía craneal bilateral asociada con debilidad simétrica descendente. El CDC señala las siguientes características importantes²⁵:

- No hay presencia de fiebre.
- Las manifestaciones neurológicas son simétricas.
- El paciente permanece despierto.
- La frecuencia cardíaca es normal o baja en ausencia de hipotensión.
- Déficit sensorial no ocurre, excepto visión borrosa.⁷

Se describen cuatro etapas en la evolución clínica de la enfermedad: periodo de incubación o latencia, periodo de invasión, periodo de estado y periodo de declinación o convalecencia¹⁴.

El primer periodo o de latencia es asintomático. En el caso del Botulismo transmitido por alimentos, su duración depende de la cantidad de toxina ingerida, existiendo una relación inversa. Por lo tanto a menor período de

incubación, mayor será la gravedad y la letalidad.¹ Se estima que es de 12 horas a tres días. No se sabe con exactitud el período de incubación del botulismo del lactante, debido a la poca exactitud en conocer el momento en el cual el niño ingirió el alimento.

En el periodo de invasión⁷ los síntomas más frecuentes son: cefalea frontal, perturbaciones visuales, somnolencia y astenia. Dura entre 5 a 24 horas. Los sistemas que se pueden ver afectados son los siguientes:

- Nervioso: cefalea, vértigo, somnolencia, desfallecimiento, párpados pesados, diplopia, visión oscura, astenia, adinamia.
- Respiratorio: disnea y otros síntomas de insuficiencia respiratoria.
- Digestivo: náuseas, vómitos, pirosis, dolores abdominales, anorexia; la diarrea es rara.
- Mixto: es lo habitual.

El periodo de estado es una expresión de la invasión de la toxina en el sistema nervioso y en todo el organismo. Su duración varía entre 7 a 15 días. La sintomatología que puede presentarse es la siguiente:

- Alteraciones oculares: son comprometidos los pares craneales II y III, raramente el IV y V. El compromiso del III par se manifiesta como diplopia, fotofobia, visión oscura, ptosis palpebral, estrabismo, midriasis, disminución o ausencia de secreción lacrimal, disminución o abolición del reflejo fotomotor y de la acomodación. El compromiso del II par se manifiesta por visión disminuida, reducción parcial del campo visual, discromatopsia y hasta ceguera total²⁵.

- Disturbios respiratorios: taquipnea, disnea, aleteo nasal, tiraje intercostal, cianosis, abolición del reflejo tusígeno. Esto es debido a paresia o parálisis de los músculos intercostales y el diafragma, pudiendo haber compromiso de los centros cardio-respiratorios bulbares.
- Disturbios de la fonación: por compromiso de los pares X y XII. Se observa disartria, afonía, dificultad en el movimiento de la lengua.
- Disturbios digestivos y de la deglución: por compromiso de los pares V, IX y X. Se observa dificultad para abrir la boca, sequedad de boca, alteraciones cinéticas y de la sensibilidad de la glotis, parálisis del velo del palatino, hipo o anestesia de la faringe, disfagia, paresia gastrointestinal con constipación y disminución de las secreciones digestivas. Excepcionalmente ocurren vómitos y diarrea.
- Alteraciones musculares: sensación generalizada de debilidad muscular, acentuándose en la cara, cuello y miembros con predominio proximal. Paresia de los músculos de la nuca.
- Disturbios cardiovasculares: taquicardia. En el electrocardiograma se puede observar signos de miocarditis tóxica o de lesión por hipoxia.
- Otros disturbios: paresia vesical.

En general los disturbios oculares ocurren precozmente, seguidos por signos de debilidad muscular y más tarde por disturbios respiratorios, de la deglución y de la fonación.

El periodo de convalecencia es prolongado, dependiendo de la gravedad del periodo de estado. Los disturbios oculares pueden permanecer durante mucho tiempo. En los casos de cura no se producen secuelas, salvo las que son consecuencia de la hipoxia.

Botulismo infantil: en los niños, por la dificultad de identificar los signos precoces, los signos neurológicos son los primeros en ser evidenciados. Se presenta comúnmente en el segundo mes de vida². Las principales manifestaciones son pobre alimentación, disminución de la succión y de la habilidad para el llanto, letargia, intranquilidad, pérdida del control de la cabeza e hipotonía que evoluciona hasta aparecer debilidad generalizada (el bebé “laxo”)^{1,2} e insuficiencia ventilatoria. Frecuentemente estos síntomas son precedidos por constipación. Desde el punto de vista neurológico se observa pérdida de expresión facial, parálisis de músculos extraoculares, pupilas dilatadas y depresión de reflejos tendinosos profundos los que han sido reportados más frecuentemente con la toxina B que con la A. El tratamiento con Aminoglucósidos puede promover debilidad neuromuscular en Botulismo infantil y ha sido asociado con una mayor probabilidad de requerir ventilación mecánica. La letalidad es menor del 2% en el Botulismo infantil²⁵. Ocurre falla ventilatoria en el 50% de los casos⁷. La enfermedad progresa durante 1 a 2 semanas y después se estabiliza durante 2 a 3 semanas antes de iniciar la recuperación⁷. Se menciona que el botulismo del lactante podría ser causa de aproximadamente el 5% de los casos del síndrome de muerte súbita del lactante.¹

Botulismo de heridas¹⁷: carece de pródromos gastrointestinales, pero la presentación clínica es similar. Si hay fiebre puede ser por infección de la herida. El periodo de incubación puede variar de 4 a 14 días⁷. En 1982 se reportó el primer caso de botulismo de herida asociado con el abuso de cocaína parenteral.¹⁵ Esto ocurrió en un varón de 30 años en New York en 1982, quien presentó alteraciones de los pares craneales (disartria, disfonía, disfagia y boca seca) y debilidad bilateral en extremidades superiores, además de una lesión quística en el brazo izquierdo en donde se había

inyectado hacia dos semanas cocaína intravenosa. El paciente requirió ventilación mecánica y los exámenes de LCR fueron normales, mientras que la electromiografía mostró disminución de amplitud de los potenciales evocados. Los cultivo de heces y contenido gástrico fueron negativos para *C. botulinum*, así como la prueba de toxicidad en ratón que se realizó con suero y heces del paciente. El aspirado de la lesión quística si mostró crecimiento de *C. botulinum* con lo que se confirmó el diagnóstico.

Woodruff et al.¹⁶ realizaron una comparación de los hallazgos clínicos y de laboratorio de 309 casos de Botulismo transmitido por alimentos. Para ello se revisó la información disponible de la vigilancia de Botulismo en USA de los años 1975 – 1988. Sus hallazgos muestran que los casos esporádicos estuvieron más severamente enfermos; el 85% requirió intubación comparado con el 42% hallado en los casos que se presentaron como brotes. La proporción de pacientes que requirió intubación según el tipo de toxina fue la siguiente: 67% de los pacientes con la toxina A, 52% con la B y 39% con la E. La detección de la toxina fue positiva en el 40 – 44% de las muestras de sueros y heces obtenidas dentro de los 3 días de ingestión de la toxina y en un 15 – 23% de los especímenes obtenidos posteriormente. El cultivo de heces fue positivo en un 37% de las muestras de heces obtenidas después de los 3 días de ingestión de la toxina. Los autores concluyeron que las muestras obtenidas tempranamente son más probables de ser positivas para la detección de toxina, mientras que los cultivos de heces son más sensibles cuando las muestras son obtenidas más tardíamente.

Exámenes auxiliares

El diagnóstico está basado en la clínica, el antecedente epidemiológico, las pruebas de

toxicidad en el ratón y el aislamiento del germen. Existen otros exámenes que pueden ayudarnos a descartar otras patologías.

Electrolitos séricos, pruebas de función hepática y renal, análisis de orina y electrocardiogramas serán normales a menos que ocurran complicaciones secundarias. Un examen de líquido cefalorraquídeo ayuda a diferenciar Botulismo del Síndrome de Guillain-Barré, aunque un ligero incremento de proteínas puede ser visto ocasionalmente en Botulismo, mientras que inicialmente estas pueden ser normales en el Síndrome de Guillain-Barré. Una prueba normal de tensilón ayuda a diferenciar Botulismo de Miastenia gravis. Estudios de imágenes, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética ayudan a descartar un accidente cerebrovascular.

La electromiografía^{32,33} puede ayudar a diferenciar Botulismo de Miastenia gravis y del Síndrome de Guillain-Barré. Es posible observar un patrón electromiográfico característico en el Botulismo. Es más útil cuando es conducido con estimulación repetitiva a 50 Hz. La electromiografía debe ser realizada en los músculos clínicamente comprometidos; resultados positivos pueden ser obtenidos en un solo músculo a pesar que muchos puedan estar comprometidos²⁵.

Tratamiento

El tratamiento del Botulismo se basa en la administración de la antitoxina y en proporcionar soporte ventilatorio a los pacientes que lo requieran.

Los pacientes deben ser monitorizados en una unidad de cuidados intensivos; la capacidad vital debe ser evaluada frecuentemente y la

ventilación mecánica debe ser iniciada con los primeros signos de descompensación respiratoria. Puede realizarse un lavado gástrico si la ingesta del alimento sospechoso ha sido reciente; si no hay íleo paralítico, agentes catárticos o enemas pueden ser útiles para remover la toxina que aún no haya sido absorbida. Agentes catárticos conteniendo Magnesio deben ser evitados debido a la posibilidad que niveles altos de Magnesio puedan potenciar la acción de la toxina. Si estamos frente a un Botulismo de heridas, debe realizarse debridamiento quirúrgico y administrarse un tratamiento antibiótico, (Penicilina)². El debridamiento e irrigación de la herida debe hacerse idealmente después de la aplicación de la antitoxina. La Penicilina es utilizada en dosis de 10 a 20 millones EV diarios, aunque su eficacia aún no ha sido determinada¹⁷.

El tratamiento específico consiste en la administración endovenosa de la antitoxina, la cual es un producto equino con anticuerpos para las toxinas A, B y E. La administración de la antitoxina equina trivalente por la ruta endovenosa neutraliza las moléculas de la toxina que aún no se han ligado a las terminaciones nerviosas.

Antes de 1996 se administraban 2 a 4 viales de 10 mL; actualmente se considera que es suficiente con la administración de un solo vial. En un vial hay 7500 UI de toxina de tipo A; 5500 UI de tipo B y 8500 UI del tipo E. Estas cantidades serían suficientes para neutralizar 100 veces la mayor cantidad de toxina circulante que se haya podido medir alguna vez

por el CDC.¹⁸ La antitoxina circulante tiene una vida media de 5 a 8 días y se ha reportado hipersensibilidad hasta en un 9%; esto ha disminuido con la práctica de la administración de un solo vial. La administración temprana de la antitoxina es efectiva en prevenir la progresión de la enfermedad y acortar la duración de la insuficiencia ventilatoria.

En un análisis retrospectivo de 134 casos de Botulismo de tipo A se encontró una mortalidad de 10% entre aquellos pacientes que recibieron la antitoxina antes de las 24 horas de inicio de la enfermedad, comparado con un 15% entre aquellos que la recibieron después de las 24 horas y con un 46% entre los que nunca recibieron la antitoxina.²

Antes de la administración de la antitoxina debe realizarse un test cutáneo para evaluar la sensibilidad del paciente²⁵. La antitoxina no está contraindicada en el embarazo¹⁷.

En el Botulismo infantil no ha sido usada la antitoxina equina debido al riesgo de inducir hipersensibilidad de por vida a antígenos equinos, además de no haber sido demostrado su beneficio en este grupo. Las reacciones anafilácticas en estos niños pequeños pueden ser más severas. Una antitoxina derivada de humanos, denominada “globulina inmune para Botulismo”, ha sido desarrollada y se encuentra actualmente en ensayos clínicos. En el Botulismo infantil los antibióticos son usados sólo para tratar infecciones secundarias debido a que la lisis de *C. botulinum* intraluminal puede incrementar la cantidad de toxina disponible para absorción²⁵.

V Aspectos epidemiológicos

FUENTE DE INFECCION Y MODO DE TRANSMISION

Botulismo transmitido por alimentos

Es causado por la ingestión de alimentos conservados inadecuadamente y que tienen esporas de *Clostridium botulinum* que han producido toxina. En EEUU los casos presentados hasta 1985 estuvieron principalmente relacionados a alimentos procesados en casa en el 94% mientras que los brotes relacionados a productos comerciales se relacionaron solo al 4% de los casos.

En las últimas décadas la investigación epidemiológica de brotes se ha perfeccionado por lo que se han identificado adecuadamente los alimentos vehículo que ocasionaron los brotes (tabla 2). En EEUU la etiología se habría mantenido estable

El botulismo transmitido por alimentos se reconoce con más frecuencia en brotes, entre

tanto que las otras formas son esporádicas. Aunque los alimentos enlatados comerciales eran habitualmente la fuente de la toxina en la primera parte del siglo, las verduras (hortalizas), las frutas y los productos de pescado enlatados en el hogar constituyen ahora la fuente más frecuente. La carne en algunos lugares es un vehículo poco frecuente, sin embargo todavía en algunos países en desarrollo podría ser la causa del brote.

El botulismo de origen alimentario se adquiere por la ingestión de alimentos con toxina predominantemente después de la cocción inadecuada durante el envasado y sin cocción posterior suficiente.¹ En algunas culturas, como entre los nativos de Alaska, prácticas usuales para la preparación de alimentos como la fermentación de alimentos marinos ha dado lugar a brotes de botulismo de tipo E.²² En estos casos de alimentos nativos como el “muktuk”, se busca la fermentación en medios anaeróbicos que condicionan el crecimiento del *Clostridium*. En China, las habas fermentadas

**TABLA 2. BOTULISMO.
ALIMENTOS IMPLICADOS COMO VEHICULO EN LOS EEUU
DURANTE 1899-1977(1961 CASOS) Y 1978-1985 (235 CASOS)**

VEHICULO	% DEL TOTAL DE CASOS	
	1899-1977	1978-1985
Desconocido	65.5	3.0
Identificado	34.5	97.0
• Vegetales	57.0	64.0
• Pescado/alimentos marinos	15.6	19.3
• Frutas	11.0	0.9
• Condimentos	8.7	10.1
• Carne/lácteos	7.5	5.7

caseras constituyen el vehículo principal. Generalmente el pH de los productos implicados suele ser mayor que 4,6. Los vegetales que tienen pH neutro son responsables de brotes con cepas de tipo A y B. Esto se da por ejemplo en los espárragos, vainitas verdes y otros vegetales.

En las últimas décadas los alimentos que han servido de vehículo han variado y esto está relacionado al tipo de alimento que se viene consumiendo en las sociedades modernas. Así por ejemplo, se han presentado brotes relacionados a papas cocidas en envases con aluminio¹⁹, salsas de queso²⁰, ajos en aceite²¹, pescado salado y fermentado²². Asimismo cebollas, salmón ahumado, huevos de salmón fermentado, mariscos, salchichas¹. En los casos de botulismo infantil la miel y el jarabe de maíz pueden contener esporas y ser fuente de infección.^{1,30}

En los EEUU aproximadamente la mitad de los casos transmitidos por alimentos son causados por la toxina de tipo A y los casos restantes fueron causados casi equitativamente por los tipos E y B². Por otro lado los casos de botulismo infantil son causados casi equitativamente por las toxinas de tipo A y B. En el botulismo ocasionado por heridas el 80% es causado por la toxina A, siendo el 20% restante ocasionado por la toxina B.

En los casos de botulismo por heridas¹⁷, la contaminación puede ser por ejemplo por contacto de las lesiones con tierra, arena o por manipular inadecuadamente una fractura expuesta. En drogadictos crónicos los abscesos cutáneos o sinusitis pueden ser fuentes de infección, dependiendo de la vía de aplicación de la droga (inyección o aspiración respectivamente).²³ En 1995 y 1996 los casos de botulismo por heridas se incrementaron (42 casos- CDC), muchos de estos casos estuvieron

relacionados con usuarios de heroína en California quienes la utilizan de forma subcutánea, aunque no está claro que factores contribuyeron para esa epidemia.² El uso de heroína “black tar” producida en México puede jugar un papel importante.²³

Entre 1973 y 1996 en EEUU²⁵ el CDC recibió la notificación de:

- 724 casos de botulismo de transmisión alimentaria (media anual de 24 casos en un rango de 8 a 86 casos). Los brotes se relacionaron con alimentos de preparación casera. Entre 1976 y 1984 el 42% de los casos estuvo asociado a brotes en restaurantes²⁴. Antes del advenimiento de los cuidados intensivos, la tasa de letalidad excedía el 60% y a comienzos de la década de 1970 ya era del 23,1%²⁴. La tasa de letalidad para el período 1976-1984 fue del 7.5%. Sin embargo para los pacientes mayores de 60 años, la tasa de letalidad fue de 30%. El primer paciente (o el único) de un brote tiene un riesgo de muerte del 25% mientras que los casos posteriores, diagnosticados y tratados más rápidamente, acarrear un riesgo sólo del 4%
- Asimismo se presentaron 103 casos de botulismo por heridas (media anual de 71 casos en un rango de 0 a 25 casos)
- Los casos de botulismo infantil fueron 1444 (media anual de 71 casos en un rango de 0 a 99 casos). Finalmente 39 casos de botulismo indeterminado también fueron notificados.

Estudios en monos indican que si se aeroliza, la toxina botulínica puede ser absorbida por los pulmones,² este tipo de transmisión puede ser utilizada en ataques terroristas. En 1995 Iraq reveló que durante la guerra del Golfo Pérsico se colocaron 11200 litros de toxina botulínica en misiles especiales SCUD.²

La toxina botulínica purificada ha sido utilizada para tratar algunas situaciones médicas como estrabismo, blefaroespasma, tortícolis, distonia oromandibular, disfonía espasmódica y acalasia. Se han reportado síntomas sistémicos de enfermedad “botulismo-like” después de la administración terapéutica de toxina botulínica.²

RESERVORIO

Las esporas de este microorganismo están distribuidas mundialmente en los suelos por lo que frecuentemente se les identifica en productos agrícolas. Esto incluye a la miel. Pueden también aparecer las esporas en alimentos marinos o en el intestino de animales inclusive peces.^{1, 2, 25}

PERIODO DE INCUBACION Y DE TRANSMISIÓN

El período de incubación en el botulismo por alimentos es de 12 a 26 horas. No se conoce el tiempo de este período en el botulismo del lactante.

Los pacientes con botulismo del lactante excretan al microorganismo y la toxina de *C. botulinum* (10^6 por gramo) durante semanas o meses, sin embargo no está probado que a partir del excremento se hayan presentado casos. En el botulismo por alimentos la toxina se excreta en lapsos breves.^{1, 25}

SUSCEPTIBILIDAD E INMUNIDAD^{17, 24, 34}

La susceptibilidad es general. Hay brotes en todos los grupos raciales y étnicos.

La toxina botulínica es tan potente que la dosis letal está muy por debajo que la requerida para inducir respuesta de anticuerpos. Esta es la razón por la cual no hay inmunidad natural después de una intoxicación natural. Sin embargo si hay exposiciones pequeñas a toxina producida por microorganismos que colonizan el intestino (botulismo infantil) o una herida (botulismo por heridas) puede aparecer una producción significativa de anticuerpos, la cual no está totalmente determinada.

FACTORES DE RIESGO

Adultos con problemas intestinales especiales que alteran la flora gastrointestinal pueden ser susceptibles al “botulismo infantil” y producir esporas.¹ Esta alteración de la flora puede ser consecuencia de antibioticoterapia, por ejemplo.

La aclorhidria y el uso de antibióticos pueden predisponer a la colonización gastrointestinal por *C. botulinum*

DISTRIBUCION GEOGRAFICA

La distribución es mundial. Los casos son esporádicos y muchas veces familiares, principalmente en las áreas donde los productos alimenticios no se preparan con métodos que destruyen a las esporas permitiendo la formación de toxinas. En Asia, Australia, Europa y Norte y Sudamérica se han presentado casos de botulismo del lactante. Muchas veces los médicos no sospechan la presencia de la intoxicación por lo que no se conoce la incidencia y distribución real del botulismo del lactante^{1, 30}. Hasta enero de 1994 en EEUU se han notificado más de 1000 casos en personas hospitalizadas.

VI Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio se realiza básicamente de dos maneras: detección de la toxina en suero o heces y por aislamiento del germen. Casos tempranos son más probables de ser diagnosticados por la prueba de detección de toxina, mientras que los casos en estadios más tardíos de la enfermedad son más probables de tener un cultivo positivo que una prueba de detección de toxina positiva. Suero de pacientes con una polineuropatía inflamatoria aguda clásica o Síndrome de Guillain-Barré también puede producir parálisis en el ratón. Excreción de la toxina puede continuar hasta un mes después del inicio de la enfermedad y el cultivo de heces puede permanecer positivo por un periodo similar⁷.

Es importante cuidar la bioseguridad en el laboratorio cuando se está trabajando este tipo de muestras. Intoxicación puede producirse con cantidades pequeñas de la toxina que pueden ingresar por ingestión, inhalación o por absorción a través del ojo o erosiones en la piel. El personal de laboratorio debe utilizar guantes, mandilones y máscaras cuando trabaja con estas muestras. En caso de ocurrir un accidente, el área contaminada debe ser desinfectada. Si el accidente ha ocurrido con toxina, ésta puede ser neutralizada con una solución fuertemente alcalina, como es el Hidróxido de sodio 0.1 M. El *C. botulinum* es inactivado con una dilución de 1:10 de lejía doméstica. Estos desinfectantes deben estar en contacto con el organismo o la toxina por 15 a 20 minutos²⁵.

DETECCION DE LA TOXINA

La detección de la toxina se realiza con la prueba de inoculación en ratón. La toxina es detectada en muestras de suero o de heces en un 46% de los casos diagnosticados clínicamente². El principio de la prueba consiste en que al inocular intraperitonealmente en el ratón estas muestras, si se encuentra la toxina en ellas, el ratón morirá luego de presentar un cuadro de parálisis progresiva. Esta prueba se realiza en el Instituto Nacional de Salud.

Obtención y transporte de la Muestra:

Las muestras en las que es posible detectar la toxina son: suero, heces, alimentos, vómitos y contenido gástrico. En lo que respecta a suero, es importante obtener un buen volumen, idealmente 10 a 15 mL de suero, dado que son necesarias varias pruebas de inoculación en ratón para confirmar la detección de la toxina e identificar el tipo. En todo caso, la mínima cantidad útil de suero es 0.5 mL.

Para el examen de heces debe obtenerse idealmente de 25 a 50 gr. Puede aplicarse un enema para obtener el volumen de muestra necesario, preferiblemente utilizar agua estéril no bacteriostática, en pequeña cantidad, para no diluir mucho la muestra.

Los alimentos sospechosos deben ser enviados en sus envases originales, o en un envase estéril.

Estas muestras deben ser refrigeradas, no congeladas, para su conservación y **enviadas inmediatamente al Instituto Nacional de Salud**. El transporte debe ser en un envase con refrigerantes. Si se prevé una demora de varios días, la muestra debe ser congelada y enviada en un envase con hielo seco.

Prueba de toxicidad en ratón y neutralización:

La prueba de toxicidad en ratón consiste en inocular intraperitonealmente al ratón con una muestra de suero y observar su reacción durante 4 días. La prueba de neutralización consiste en aplicar al ratón el suero del paciente mezclado con la antitoxina específica de cada tipo. Se recomienda que las dos pruebas se realicen simultáneamente, pero cuando no hay cantidad de suero suficiente, se realiza primero la prueba de toxicidad en ratón hasta poder obtener una nueva muestra.

El ratón debe ser observado a las 4, 8, 12, 18 y 24 horas de inoculación y después diariamente, hasta por 4 días. La prueba de toxicidad en ratón se considera positiva cuando muere después de presentar signos de Botulismo, es decir, erizamiento del pelaje seguido por respiración abdominal laboriosa, debilidad de miembros y total parálisis. La muerte es causada por parálisis respiratoria y usualmente se produce dentro de las 6 a 24 horas después de la inoculación. En la prueba de neutralización todos los ratones inoculados mueren a excepción de aquel que ha sido inoculado con la antitoxina que corresponde a la toxina que esta causando la enfermedad²⁵.

En el caso de las muestras de alimentos y heces, deben recibir un tratamiento especial antes de realizar estas mismas pruebas.

AISLAMIENTO DEL GERMEN

El aislamiento de *C. botulinum* a partir de muestras de heces, incrementa la sensibilidad del diagnóstico de laboratorio a un 67 – 73%.²

La identificación del *C. botulinum* se basa en: a) reacción de la lipasa, b) coloración de Gram, c) determinación de requerimientos de crecimiento anaeróbico, d) demostración de toxigenicidad, e) identificación del tipo de toxina.

Obtención y transporte de la Muestra:

Las muestras que pueden ser útiles para aislamiento son las siguientes: heces, alimentos, hisopado de herida. Debe recordarse que el congelamiento de las muestras afecta la probabilidad de recuperar el *C. botulinum*. Las muestras de heridas deben ser colocadas en tubos de transporte anaerobio y ser enviadas sin refrigeración.

Aislamiento:

Las muestras de heces y alimentos deben recibir un tratamiento especial (centrifugación y obtención de un extracto). Se puede preparar un extendido y observar con una coloración de Gram, buscando los bacilos y las esporas.

Inocular las muestras en un medio de agar almidon-glucosa-carne y después del tratamiento de calor, incubar en condiciones anaerobias a 30°C por 4 días. Después de la incubación, remover una porción del cultivo, centrifugarlo y con el sobrenadante realizar la prueba de toxicidad en el ratón y de neutralización si fuera necesario. La demostración de toxina botulínica en los cultivos es una evidencia presuntiva de la presencia de *C. botulinum* en el espécimen.

Los cultivos deben ser subcultivados en placas de agar yema de huevo McClung-Toabe modificado; incubar por 48 horas a 35°C. las colonias lipasa positivo que se obtengan deben ser pasadas al cultivo agar almidón-glucosa-carne e incubar 4 días a 30°C. Los aislamientos que se obtengan pueden ser identificados por sus características bioquímicas.

OTRAS TECNICAS

Algunos autores describen el uso de técnicas moleculares para la identificación del *C. botulinum*. Hyytia et. al.²⁶ describen la aplicación de análisis de DNA polimórfico amplificado aleatoriamente (RAPD) y PCR

basado en la secuencia de un elemento repetitivo (rep-PCR) para caracterizar las cepas de *C. botulinum* grupos I y II. Ambas técnicas mostraron ser de performance rápida y una tipificación del 100%.

Hielm S, et. al.²⁷, usaron la ribotipificación para la caracterización de 68 cepas de *C. botulinum* y 5 especies relacionadas de *Clostridium*. Utilizaron dos enzimas de restricción, EcoRI y HindIII, que permitieron diferenciar claramente entre las cepas proteolíticas (grupo I) y no proteolíticas (grupo II) de *C. botulinum* y pueden ser recomendadas para identificación de especies/grupo.

Tabla Nº 3
Tipo de muestra para el diagnóstico de laboratorio de Botulismo

Tipo de Botulismo	Tipo de muestra	Prueba
B. transmitido por alimentos	Suero	Detección e identificación de la toxina
	Heces	Detección e identificación de la toxina
	Alimentos	Aislamiento del germen
B. Infantil	Suero	Detección e identificación de la toxina
	Heces	Detección e identificación de la toxina
		Aislamiento del germen
B. de heridas	Suero	Detección e identificación de la toxina
	Hisopado o aspirado de herida	Aislamiento del germen
B. de adultos	Suero	Detección e identificación de la toxina
	Heces	Detección e identificación de la toxina
		Aislamiento del germen

VII Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en Botulismo incluye diferentes patologías: Miastenia gravis, Síndrome de Lambert-Eaton, accidente cerebrovascular, intoxicación alimentaria por bacterias, intoxicación química (monóxido de carbón, carbonato de bario, cloruro de metilo, alcohol metílico, órgano fosforados o atropina), intoxicación por hongos, reacciones medicamentosas (antibióticos tales como Neomicina, Estreptomicina, Kanamicina o Gentamicina),

poliomielitis, Síndrome de Guillain-Barré, difteria y enfermedad psiquiátrica. En Botulismo infantil deben considerarse las siguientes patologías: sepsis, meningitis, trastorno electrolítico, encefalopatía metabólica, síndrome de Reye, enfermedad de Werdnig-Hoffman, miopatía congénita, enfermedad de Leigh. En la siguiente tabla se presenta las características más importantes que nos permiten diferenciar Botulismo de otras enfermedades frecuentes.

Tabla Nº 4
Diagnóstico diferencial de Botulismo.

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	EXAMENES PARA EL DIAGNOSTICO
Síndrome de Guillain-Barré	Parálisis ascendente. En Botulismo es descendente.	SGB: hiperproteíorraquia. Botulismo: proteínas en LCR son normales. Patrones de Electromiografía diferentes.
Miastenia gravis	La debilidad puede mejorar con el reposo; se conservan los reflejos.	Prueba de Acetilcolinesterasa positiva. En la electromiografía se observa disminución de la amplitud de los potenciales de acción con estimulación repetida; en Botulismo se observa un incremento.
Intoxicación por órgano fosforados	Sialorrea, sudoración, broncorrea, convulsiones	
Accidente cerebrovascular	Inicio súbito, alteración del sensorio	Tomografía
Poliomielitis	Parálisis asimétrica	
Poliomiositis	Debilidad proximal, dolor muscular	Incremento de CPK. Diagnóstico de lesión muscular por electromiografía y biopsia
Síndrome de Lambert-Eaton	Debilidad semejante a Miastenia gravis. Síntomas autónomos: sequedad de boca, impotencia.	Los hallazgos electromiográficos son semejantes a los hallados en Botulismo.

VIII Procedimientos para la vigilancia epidemiológica

SISTEMA DE INFORMACION

Un solo caso de botulismo transmitido por alimentos se convierte en emergencia de salud pública pues podría mostrar el inicio de un gran brote.

Tal como está dispuesto en las Directivas OGE N° 002-003-96 todo caso sospechoso de Parálisis Flácida Aguda debe ser notificado e investigado utilizando la ficha de investigación (Ver anexo 1) incluyendo datos relacionados a compromiso de pares craneales, antecedentes de ingesta de alimentos en mal estado de conservación y la existencia de más casos relacionados con el caso investigado (nexo epidemiológico).

- Las muestras de suero (5-10cc) y heces (25gr) deberán ser enviadas al INS en condiciones de refrigeración.

DEFINICIONES OPERATIVAS

CASO SOSPECHOSO DE BOTULISMO TRANSMITIDO POR ALIMENTOS

Individuo afebril que de forma aguda presenta parálisis flácida simétrica descendente sin nivel sensitivo con antecedente de ingesta de

alimentos en mal estado de conservación. Puede estar asociado a diplopia, visión borrosa y parestesias.

CASO CONFIRMADO DE BOTULISMO TRANSMITIDO POR ALIMENTOS

Caso sospechoso con:

- Detección de toxina botulínica en el suero, heces o comida ingerida por el paciente.

BOTULISMO INFANTIL

- **Caso sospechoso:** Niño menor de un año, con estreñimiento, inapetencia y dificultad para deglutir que progresa con debilidad, dificultad para la respiración y muerte.
- **Caso confirmado :** Caso sospechoso con confirmación de laboratorio que ocurre en un niño menor de un año.
- **Laboratorio:** Detección de toxina botulínica en el suero y heces. Aislamiento de *Clostridium botulinum* de las heces.

BOTULISMO POR HERIDAS

- **Caso confirmado:** Caso clínicamente compatible con confirmación de laboratorio en un paciente que no tiene exposición sospechosa a alimentos contaminados y que dos semanas antes del inicio de los síntomas presentó una herida reciente y contaminada de dos semanas de aparición.
- **Laboratorio:**
Detección de toxina botulínica en el suero.
Aislamiento de *Clostridium botulinum* de las heridas.

MANEJO DE LAS MUESTRAS EN BOTULISMO

Las muestras que son obtenidas para el diagnóstico de botulismo deben ser refrigeradas, NO CONGELADAS y **deben ser enviadas inmediatamente al Instituto Nacional de Salud**. El transporte debe ser en un envase con refrigerantes.

Como ya se mencionó, si el envío de la muestra demorará varios días en llegar al INS, entonces ésta debe ser congelada y enviada en un envase con hielo seco.

IX Medidas de prevención y control

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Educación a la población respecto al tiempo y temperatura adecuados que se necesita para destruir las esporas, especialmente a aquellas personas que se dedican al enlatado y envasado casero. Explicar la necesidad de la conservación en refrigeración adecuada de aquellos alimentos procesados de forma incompleta, asimismo la eficacia de la ebullición de las hortalizas envasadas en casa, durante por lo menos 10 minutos, para destruir las toxinas botulínicas.^{28,29}

Control adecuado del procesamiento y preparación de alimentos comerciales enlatados y en conserva.

Evitar ofrecer a los lactantes miel sobretodo de dudosa procedencia.³⁰

No abrir ni para “probar” las latas o envases que presenten las tapas abombadas o que tengan “olor a rancio”. Esto debido a que el *C. botulinum* puede hacer que los envases presenten esta característica. Estos envases deben ser devueltos sin abrir al vendedor.

MEDIDAS DE CONTROL

1. Ante la presencia de un caso sospechoso individual se debe entender que existe la posibilidad de otros infectados en la familia o en quienes consuman alimentos similares en lugares de expendio. Inicialmente y hasta que no se demuestre lo contrario las sospechas deben recaer en las conservas caseras.¹ Algunas veces se identifican a conservas de amplia distribución comercial como la causa de la intoxicación y el

problema es mayor para la salud pública.

2. En general deben considerarse sospechosos todos los alimentos que el paciente consumió. En algunos lugares se han reportado brotes con productos que en teoría tendrían poca probabilidad de ser relacionados con la intoxicación. Ante la evidencia epidemiológica o de laboratorio que señale que un alimento es la causa del problema, éste debe ser confiscado y se debe iniciar la búsqueda de las personas que compartieron su consumo.
3. Es necesario identificar oportunamente a los casos dado que puede ocurrir la muerte.

ACCIONES ANTE BROTES

1. Notificar inmediatamente la ocurrencia de casos que se ajusten a la definición de caso probable. Elaborar directivas locales y de ser necesario nacionales que sistematicen las acciones conjuntas entre sectores.
2. Coordinar entre DIGESA, INS, OGE para el desarrollo de acciones específicas a ser tomadas frente al brote.
3. Examinar exhaustivamente el consumo reciente de alimentos por parte del enfermo y contactos. Entrevistar al paciente, si es posible, para identificar alimentos que pudieran ser responsables y además, consumidos por otras personas. Entrevistar a familiares y compañeros de trabajo buscando signos o síntomas de botulismo.
4. La Oficina General de Epidemiología entrará en contacto con el Centro de Enfermedades Infecciosas (CDC) de EEUU a fin solicitar el envío de antitoxina botulínica.

5. Establecer en la Dirección de Epidemiología, la **SALA SITUACIONAL** donde se encuentre graficado el comportamiento de la enfermedad. Deberá incluir una mapa con la distribución de los casos y los posibles lugares donde se ha producido la infección así como los lugares donde se debe intervenir a fin de evitar el expendio de alimentos con posibilidad de diseminar la infección.
6. Establecer comunicación inmediata con todos los directores de los Hospitales de la jurisdicción para que determinen que los Servicios de Emergencia y las Unidades de Cuidados Intensivos o sus equivalentes notifiquen inmediatamente la existencia de casos de parálisis flácida aguda o neuropatías simétricas de etiología no conocida. Establecer contacto con los servicios de neurología de los hospitales a fin de incentivar su participación en la búsqueda de casos. Es necesario investigar todos los casos. Investigar los lugares donde ingirieron alimentos, como por ejemplo comedores populares o restaurantes, a fin de buscar casos nuevos.
7. Revisar los libros de admisión de los servicios de emergencia locales buscando pacientes con diagnósticos sugestivos de enfermedad aguda neurológica (síncope, Guillain Barré, miastenia gravis) e investigar estos casos.
8. Determinar la capacidad de asistencia ventilatoria que se tiene en la jurisdicción en caso de tener varios casos que precisen de la misma. Armar estrategias de emergencia.
9. La comunicación con DIGESA, INS o sus equivalentes regionales debe ser inmediata y fluida.
10. En caso de alimento enlatado se debe ubicar el lote del mismo posiblemente infectado y de ser necesario, previa coordinación con las autoridades sanitarias de la jurisdicción, deberá inmovilizarse el alimento (marca y lote sospechoso). Esta medida debe ser debidamente coordinada y valorada entre las autoridades, por tener implicancias económicas, sociales y políticas.
11. Educación sanitaria a nivel comunal con énfasis en la difusión de acciones que disminuyan el riesgo de infección como la no ingestión de alimentos de dudosa procedencia, higiene en la conservación de los alimentos. De ser necesario se debe establecer comunicación con el público a través de medios televisivos o radiales. Solicitar la presencia de comunicadores sociales a fin de redactar mensajes adecuados y de entendimiento para el público en general.
12. Estimular la participación comunal en la detección de casos nuevos y la difusión de medidas de prevención. Los alimentos potencialmente contaminados deben ser desintoxicados por ebullición antes de desecharlos. Los utensilios contaminados deben esterilizarse por ebullición o por desinfección con cloro para inactivar cualquier toxina residual. Aplicar todas las medidas de eliminación sanitaria de heces de los lactantes.
13. Cuarentena: No está indicada

TRATAMIENTO DE LOS CASOS

La administración de la antitoxina es el UNICO TRATAMIENTO ESPECIFICO existente para el botulismo.

El paciente debe estar en una UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS, para prever y tratar adecuadamente la insuficiencia respiratoria.

Aislamiento: No es necesario.

Es necesario lavarse las manos después de manipular pañales contaminados con heces.

Los pacientes estarán a cargo del especialista y tratados según las manifestaciones clínicas

que se presenten: manejo de líquidos y electrolitos, aumento de presión intracraneal, infecciones bacterianas secundarias, etc.

Antes de la aplicación de la antitoxina deben ser extraídos suero y heces del paciente (30 grs.) que el CDC necesita para la preparación de nuevas dosis de antitoxina.

Tratamiento específico:

Administración intravenosa² de una ampollas¹⁸ de antitoxina botulínica trivalente (1500 UI tipo A; 5500 UI tipo B y 8500 UI tipo E), cada vial tiene una cantidad de Antitoxina que es más de 100 veces lo necesario para neutralizar la mayor cantidad de toxina circulante medida por el CDC. Previamente a la administración se debe obtener 5 ml de suero.

Asimismo, se debe realizar una prueba de desensibilización con dosis progresivas como se indica en el envase de la antitoxina.

En el caso de botulismo por heridas, además de la administración de la antitoxina, se debe debridar la herida, proceder al drenaje y administrar antibióticos si es necesario¹⁷.

En el botulismo de lactante, no se usa la antitoxina botulínica^{1,34} (producto equino) por el peligro de la sensibilización y anafilaxia. Los

antibióticos no modifican el curso de la enfermedad^{1,34} y los aminoglucósidos podrían causar bloqueo neuromuscular sinérgico. Los antibióticos solo deben ser utilizados para combatir infecciones secundarias.

TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS

No es necesario dar tratamiento a las personas que estuvieron en contacto directo con el enfermo.

Aquellos que con certeza, ingirieron el alimento dañado deben ser tratados con administración de catárticos y lavado gástrico. Esto sólo se hará dentro de las primeras dos horas posteriores a la ingesta del alimento. Serán mantenidos en observación médica estricta (por 24 - 48 horas).

Debe ser cuidadosamente evaluada la administración de antitoxina polivalente (ABE¹ trivalente equina) a las personas asintomáticas.¹ Debe ser considerado el riesgo de reacciones adversas y sensibilización al suero equino versus la posible protección que se ganaría si se administra tempranamente la antitoxina (uno a dos días después de ingerir el alimento infectado¹).

Anexo 2



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS EN SALUD PÚBLICA**

FICHA PARA DIAGNÓSTICO DEL LABORATORIO

DATOS DE LA INSTITUCIÓN		
DISA: _____		
ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____		
DIRECCIÓN: _____ TELÉFONO/FAX: _____		
DATOS DEL PACIENTE		
APELLIDO PATERNO _____	APELLIDO MATERNO _____	
NOMBRE _____	EDAD <input style="width: 40px;" type="text"/>	
SEXO <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		
DIRECCIÓN: _____		
DISTRITO: _____ PROVINCIA: _____ DEPARTAMENTO: _____		
OCUPACIÓN: _____		
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS: _____	SIGNOS Y SINTOMAS PRINCIPALES	
FECHA DE OBTENCIÓN DE MUESTRA: _____	<input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Diarrea	
DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO: _____	<input type="checkbox"/> Ictericia <input type="checkbox"/> Equimosis	
INMUNIZACIONES: _____ FECHA DE LA ÚLTIMA DOSES _____	<input type="checkbox"/> Erupción Dérmica <input type="checkbox"/> Hemorragia	
<input type="checkbox"/> Fiebre Amarilla _____	<input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/> Adenomegalias	
<input type="checkbox"/> Hepatitis B _____	<input type="checkbox"/> Mialgias <input type="checkbox"/> Dolor Articular	
<input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Compromiso Sensorio <input type="checkbox"/> Mioseromegalia	
VIAJES: _____	<input type="checkbox"/> Conjuntivitis <input type="checkbox"/> Dolor Abdominal	
CONTACTO CON ANIMALES _____	<input type="checkbox"/> Petequias <input type="checkbox"/> Cefalea	
TRATAMIENTO RECIBIDO _____	<input type="checkbox"/> Parálisis <input type="checkbox"/> Rinorrea	
OTROS: _____	OTROS: _____	
DATOS SOBRE LA MUESTRA/CEPA:	La muestra/cepa corresponde a: <input type="checkbox"/> CONTROL DE CALIDAD <input type="checkbox"/>	
INVESTIGACIÓN DE BROTE <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA <input type="checkbox"/>	
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN <input type="checkbox"/>	(especificar proyecto) _____	
PARTICULAR <input type="checkbox"/>		
MUESTRA QUE SE ENVIA	EXAMEN SOLICITADO	CEPA QUE SE ENVIA
<input type="checkbox"/> 1. Suero	_____	_____
<input type="checkbox"/> 2. Sangre	_____	_____
<input type="checkbox"/> 3. Heces	_____	_____
<input type="checkbox"/> 4. LCR	_____	_____
<input type="checkbox"/> 5. Cerebro	_____	_____
<input type="checkbox"/> 6. Hisopado _____	_____	_____
<input type="checkbox"/> 7. Biopsia	_____	_____
<input type="checkbox"/> 8. Espudo	_____	_____
<input type="checkbox"/> 9. Otra: _____	_____	_____
AUTORIZADO POR _____ <small>(No llenar en caso de muestras particulares)</small> FIRMA		SELLO Y FIRMA DEL SOLICITANTE

Referencias bibliográficas

- 1 Organización Panamericana de la Salud. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 16a. ed., publicación científica, 564, 1997.
- 2 Shapiro, RL; Hatheway, Ch.; Swerdlow, DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Annals of Internal Medicine*. 129: 221-228, 1998
- 3 Kao I; Drachman; D.B and Price DL Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade, *Science* 193: 1245-1258, 1976
- 4 Villar RG; Roger SL; Busto S; et al Outbreak of type A botulism and development of a botulism surveillance and antitoxin release system in Argentina. *JAMA* 281:1134-1340, 1999.
- 5 Todar Kenneth. *Bacteriology 330 Lecture topics*. University of Wisconsin Department of Bacteriology. 1997.
- 6 Koneman E; Allen S; Dowell J; Janda W; Sommers H; Win W. *Diagnostico microbiológico*. 3a. ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 1992
- 7 Mandell G; Bennet J; Dolin R. *Principles and practices of infectious diseases*. 5a ed. USA. Editorial Churchill Livingstone, 1995
- 8 Baron, S. *Medical Microbiology*. 4a ed. The University of Texas Medical Branch of Galveston, 1996.
- 9 Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas de Argentina. *Manual de procedimientos para el aislamiento e identificación de bacterias aerobias*. Organización Mundial de la Salud.
- 10 Centers for Diseases Control and Prevention. International notes: type B botulism associated with roasted eggplant in oil – Italy 1993. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1995: 44(02); 33 – 36.
- 11 Lamana, C y Carr, J. The botulinum, tetanin and enterostaphylococcal toxins: a review. *Clinical Pharmacology Ther.* 8: 286,1967
- 12 Hatheway CL, *Toxigenic clostridia*. *Clinical Microbiological Review*. 1990. 3: 66-98.
- 13 Cechini, E.; Gonzales Ayala, SE. *Botulismo IN Veronessi Doenças infecciosas y parasitárias*. Editora Guanabara 7a. ed. 1987 pp 535-546.
- 14 Veronessi R; Focaccia R. *Tratado de infectología*. Editora Atheneu; Sao Paulo, 1996.

-
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Wound botulism associated with parenteral cocaine abuse – New York City. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1982; 31 (7); 87-8.
 - 16 Woodruff, B.; Griffin, P.; McCroskey, L.; Smart, J.; Wainwright, R.; Bryant, R.; Hutwagner, L.; Hatheway, C. Clinical and Laboratory comparison of Botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975 – 1988. *The Journal of Infectious Diseases* 1992; 166: 1281 – 6.
 - 17 Centers for Diseases Control and Prevention. Wound botulism – California 1995. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1995; 44 (48); 889-891
 - 18 Hatheway CL; Snyder JD; Seals JE; Edell TA; Lewis GE Jr. Antitoxin levels in botulism patients treated with trivalent equine botulism antitoxin to toxin types A, B and E. *Journal of Infectious Diseases* 1984; 150: 407-12
 - 19 Seals JE; Snyder JB; Edell TA; Hatheway CL; Johnson CJ; Swanson RC et al. Restaurant-associated type A botulism: transmission by potato salad. *American Journal of Epidemiology* 1981; 113: 436-44
 - 20 Townes JM; Cieslak PR; Hatheway CL; Solomon HM; Holloway JT, Baker MP et al. An outbreak of type A botulism associated with a commercial cheese sauce. *Annals of Internal Medicine* 1996, 125: 558-63
 - 21 St Louis ME; Peck SH; Bowering D; Morgan GB; Blatherwick J; Banerjee S, et al Botulism from chopped garlic: delayed recognition of a major outbreak. *Annals of Internal Medicine* 1988. 108: 363-8.
 - 22 Wainwright RB; Heyward WL; Middaugh JP; Hatheway CL; Harpster AP; Bender Food-borne botulism in Alaska, 1947-1985: epidemiology and clinical findings. *Journal of Infectious Diseases* 1988; 157: 1158-62
 - 23 Passaro DJ; Werner SB; Mc Gee J; Mackenzie WR; Vugia DJ; Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. *JAMA* 1998; 279: 859-63
 - 24 MacDonald KL; Cohen ML; Blake PA. The changing epidemiology of adult botulism in the United States. *American Journal Epidemiology* 1986; 124: 794-9
 - 25 Centers for Disease Control and Prevention: Botulism in the United States, 1989-1996. Handbook for Epidemiologist, Clinicians, and Laboratory Workers, Atlanta, GA. Centers for Disease Control and Prevention, 1998.
 - 26 Hyytia E; Bjorkroth J; Hielm S; Korkeala H. Characterisation of *Clostridium botulinum* groups I and II by randomly amplified polymorphic DNA analysis and repetitive element sequence-based PCR. *Int J Food Microbiol* 1999 Jun 1; 48 (3): 179-89.

- 27 Hielm S; Bjorkrot J; Hyytia E; Korkeala H. Ribotyping as an identification tool for *Clostridium botulinum* strains causing human botulism. *Int J Food Microbiol* 1999 Mar;47(1-2):121-31.
- 28 Roberts T. A. e Ingram M. The Resustance of spores of *Clostridium botulinum* Type E. to heat and radiation. *J. Appl. Bacteriol.* 28: 125-137. 1965.
- 29 Segner, W.P. y Schmiot C.F. Resistance of spores of marine and ternestrial strains of clostridium *Botulinum* Type C. *Appl. Microbiolog.* 22: 1030-1033. 1971.
- 30 Jhonson R.D.; Clay, S.A. y Arnon S.S. Diagnosis and management of infant botulism A. M. *J. Dis. Child.* 133:586-593. 1979.
- 31 Baird-Parker AC y Freameb. Combined effect of water activity, ph. and temperature on the y nowth of *Clostridium botulinum* from spores and vegetative cell inocula *J-Appl. Bacteriology* 30:420-429.1967.
32. Cherington M. y Ginsberg S. Type B. Botulism. *Neurophysiologic studes. Neurology.* 21:43-46.1971.
33. Cornblath Dr; Sladsky J.T. y Sumner A.J. Clinical electrophysiology of infantile Botulism muscle nerve. 6:448-452.1983.
- 34 Wilson R.; Morris J.G.; Snyder J.D. y Feldman R.A. Clinical Characteristics of infant botulism in the United States: A study of the Ron-California cases, *Pediatric Infections Diseases* 1: 148-150. 1982.