

Botulismo infantil: Comunicación de un caso y revisión del tema

GUILIANA CÓRDOVA L.¹, RAÚL ESCOBAR H.², CECILIA PERRET P.³,
ANDRÉS CASTILLO M.¹, JUAN ANDRÉS CARRASCO O.¹, JOSÉ IGNACIO RODRÍGUEZ C.¹

1. Unidad de Paciente Crítico, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Sección Neurología, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Sección Infectología, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Infant Botulism: Case-report and literature review

Background: Infant botulism is a rare and potentially lethal neurological disease produced by the ingestion of a neurotoxin secreted by *Clostridium botulinum*, causing diffuse paralysis. **Objective:** Describe the first case in Chile since the establishment of an obligatory report and describe the diagnosis, clinical presentation and outcome. **Case-report:** A 2 months-old male with 48 hours of poor feeding and swallowing, weak cry, listlessness and constipation. He was admitted for hospitalization with probable sepsis and required tracheotomy due to apnea with failed endotracheal intubation, requiring mechanical ventilation for 150 days and hospitalization during 180 days. The diagnosis was confirmed by isolating *Clostridium botulinum* toxin from stool. **Conclusion:** The diagnosis of infant botulism requires a high suspicion index and the treatment includes intensive care monitorization with general support.

(**Key words:** Botulism, *Clostridium botulinum*, neurotoxin, spores)

Rev Chil Pediatr 2008; 79 (4): 409-414

RESUMEN

El botulismo infantil es una enfermedad infrecuente que ha sido confirmada sólo en menores de un año, se produce por ingestión de esporas de *clostridium botulinum* que producen una neurotoxina *in vivo*, la cual se absorbe y es responsable de la parálisis flácida descendente aguda característica de esta enfermedad.

Objetivo: Presentación del primer caso descrito desde que la notificación es obligatoria en Chile y revisión del tema. **Caso clínico:** Lactante de 2 meses. Dos días previo al ingreso presenta succión débil, hiporeactividad y llanto disfónico, consultando en Servicio de Urgencia y decidiéndose su hospitalización. **Estudio:** hemograma, PCR, neuroimágenes, EEG LCR, EMG normales y toxicológico negativo. Se confirma *Clostridium*

Trabajo recibido el 29 de octubre de 2007, devuelto para corregir el 03 de enero de 2008, segunda versión el 26 de marzo de 2008, aceptado para publicación el 28 de abril de 2008.

Correspondencia a:
Guiliana Córdova L.
E-mail: gcordova@med.puc.cl

botulinum productor de la toxina botulínica tipo A. Requirió ventilación mecánica a través de traqueotomía por 150 días y es dado de alta a los 180 días. **Conclusión:** El diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha, el tratamiento es de soporte evitando las complicaciones.

(**Palabras clave:** Botulismo, *Clostridium botulinum*, neurotoxina, esporas).

Rev Chil Pediatr 2008; 79 (4): 409-414

Introducción

El botulismo es una enfermedad infrecuente que se caracteriza por parálisis flácida descendente aguda. El bloqueo neuromuscular es causado por la neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum*, bacteria gram positiva anaeróbica obligada y formadora de esporas, su hábitat natural en todo el mundo es el suelo, el polvo y los sedimentos marinos. La enfermedad no tratada oportunamente tiene una alta letalidad (20-25%), siendo habitualmente la asfixia por parálisis respiratoria la causa de muerte. De todas las formas clínicas de presentación, el botulismo infantil es la forma más frecuente descrita en la actualidad¹. Ante esto, el conocimiento del pediatra es fundamental para poder sospechar, estudiar y manejar a pacientes con esta enfermedad. Describiremos el primer caso de un paciente con botulismo infantil reportado desde el inicio de la notificación obligatoria en Chile.

Caso clínico

Lactante masculino, de 2 meses de edad, sin antecedentes mórbidos perinatales, alimentándose exclusivamente al pecho materno, con desarrollo psicomotor y desarrollo pondoestatural normal. Una semana antes del inicio de su enfermedad había recibido la primera dosis de la vacuna difteria-pertusis-tétanos-*haemophilus* y polio oral.

Su historia se inició 48 horas antes del ingreso, cuando la madre notó al niño con dificultad para alimentarse, debido a succión débil y menor actividad general, agregándose luego llanto disfónico. Consultó en un centro médico cercano a su domicilio, donde se le diagnosticó larin-

gitis aguda, se le indicó antiinflamatorios y alimentación fraccionada. A las pocas horas la madre notó acentuación de la sintomatología descrita, con hipoactividad extrema e imposibilidad para alimentarlo al pecho. Consultó posteriormente en el Servicio de Urgencia del hospital Clínico de la Universidad Católica.

A su ingreso el niño tenía aspecto de gravedad, con marcada hiporreactividad frente al examen, signos de deshidratación y afebril. Llamó la atención cifras de presión arterial elevadas para la edad. Luego de su estabilización inicial el paciente fue trasladado a la unidad de paciente crítico del servicio de pediatría.

Dentro de su estudio inicial y para descartar una sepsis de origen meníngeo, se procedió a realizar una punción lumbar. Durante el posicionamiento para el examen el paciente presentó una grave depresión respiratoria, siendo necesaria la reanimación con bolsa y mascarilla. Debido a que no recuperó ventilación espontánea adecuada, se indicó controlar la vía aérea con intubación endotraqueal, procedimiento que resultó de gran dificultad, logrando ventilarse a través de máscara laríngea y realizándose posteriormente una traqueostomía de urgencia en pabellón.

Luego de la recuperación postanestésica se observó ausencia del reflejo de la tos durante la aspiración de la traqueostomía, escasa motilidad distal de las 4 extremidades, disminución significativa de los reflejos osteotendíneos en forma simétrica y descendente, falta de apertura palpebral y presencia de pupilas midriáticas arreflécticas.

Una vez estabilizada la condición general del paciente, se realizó una tomografía axial computada cerebral, punción lumbar y electroencefalograma, todos los cuales fueron normales. El estudio toxicológico fue negativo. El

hemograma y proteína C reactiva no orientaron a infección bacteriana. Se complementó el estudio con resonancia nuclear magnética de cerebro, la que fue normal.

Con estos elementos se plantearon las posibilidades diagnósticas de síndrome de Guillain-Barré tipo Miller Fisher, polio postvacuna, miastenia gravis y botulismo. En forma dirigida se interrogó nuevamente a la madre, quien informó que el niño había estado recibiendo "agüita" de orégano (infusión preparada con agua hervida y hojas de orégano) en forma intermitente y que en los últimos 3 días no había presentado deposiciones, siendo la frecuencia habitual de 5 a 6 veces al día.

Debido a los hallazgos anteriormente descritos, se realizó al día 5° de evolución una electromiografía con test de estimulación repetitiva a 10 Hz, que resultó normal y un test de tensilón que fue negativo. El coprocultivo fue positivo para *Clostridium* sp; esta cepa fue enviada para estudio al Instituto de Salud Pública (ISP). Las ratas inoculadas murieron a los 7 días; posteriormente el ISP confirmó la identificación de *Clostridium botulinum* productor de toxina botulínica tipo A. El día 50 de evaluación se repite el test de estimulación repetitiva, esta vez con estímulo a 50 Hz, evidenciándose la respuesta clásica de incremento o facilitación patológico por bloqueo presináptico.

El paciente evolucionó con parálisis prolongada, requiriendo ventilación mecánica a través de traqueostomía por 150 días. Durante toda su hospitalización se mantuvo con neurorehabilitación intensiva. Fue dado de alta después de 180 días de hospitalización, ventilando espontáneamente a través de traqueostomía y con la motricidad general en franca recuperación. La traqueostomía se retiró a los 16 meses de edad y a los 18 se encontraba caminando normalmente y con leve estrabismo convergente.

Discusión

El botulismo se ha clasificado de acuerdo al mecanismo a través del cual la toxina botulínica ingresa al organismo. De esta manera, se han distinguido 4 tipos^{3,6}:

a) Infantil: Es la forma más frecuente en la

actualidad y la de más reciente descripción. Las esporas ingeridas de *C. botulinum* germinan en el intestino grueso y producen toxina botulínica.

b) Alimentario: Es la forma clásica y la primera descrita (siglo XIX). Se debe a la ingestión de alimentos contaminados con toxina botulínica (*botulus* = salsa).

c) Profunda: Forma muy infrecuente y causada por la contaminación de heridas o tejidos traumatizados por *C. botulinum*.

d) No clasificada: Se da en adultos y no se ha identificado un mecanismo definido. La patogénesis se asemeja a la del botulismo infantil. Se presenta en pacientes sometidos a cirugía digestiva, terapias antibióticas de amplio espectro o en asociación a enfermedades inflamatorias intestinales.

El botulismo infantil se reconoció como una entidad clínica individual en 1976⁶. Se ha descrito sólo en menores de 1 año y el 90% de los casos ocurre entre los 2 y 6 meses de edad, existiendo casos descritos desde la semana de vida¹⁶. Característicamente afecta a lactantes de cualquier sexo como casos aislados dentro del grupo familiar^{2,14}. Luego de un período de incubación de 3 a 30 días, la presentación va desde casos leves a muy graves, incluyendo el fallecimiento no precedido de síntomas evidentes, razón por lo cual se le ha asociado al síndrome de muerte súbita¹⁵. Por lo anterior, la incidencia real de la enfermedad es difícil de determinar, pues habitualmente sólo se confirman los casos graves hospitalizados. En los Estados Unidos de Norteamérica esta oscila entre 2,4 a 11 casos anuales por 100 000 recién nacidos vivos¹. En Chile, el laboratorio de referencia del ISP realiza la detección de toxina y cultivo de *C. botulinum* desde 1994, instaurándose la notificación obligatoria del botulismo infantil en el año 2000^{19,20}. En el año 2001, el ISP publicó una revisión que incluyó tres casos positivos de botulismo infantil identificados por búsqueda de toxina, todos los cuales correspondieron a niños menores de un año y sucedieron antes del año 2000¹⁸.

El caso descrito corresponde a un paciente ingresado a nuestro Servicio de Pediatría en enero de 2004, con la presentación clásica de un botulismo infantil, en el que casi siempre

existe un período de constipación seguida por dificultad para alimentarse, llanto disfónico y debilidad e hipotonía progresiva. Estos síntomas son los que motivan la consulta médica y suelen manifestarse en un período de 1 a 4 días. Los signos más precoces se detectan a nivel de los pares craneanos, de esto deriva la máxima de que “no existe botulismo infantil sin parálisis bulbar”². Precisamente la midriasis parálisis fue lo que orientó el diagnóstico de este paciente. A excepción del área neurológica, el resto del examen físico suele ser normal. En algunos casos puede presentarse disfunción autonómica reflejada en episodios de hipertensión arterial (fenómeno presente en este caso), hipotensión arterial y alteraciones de la frecuencia cardíaca^{2,6,15}. La presencia de vía aérea difícil en el caso presentado pareciera ser un hecho asociado sin una relación clara con el botulismo, aunque se ha descrito obstrucción de la vía aérea por espesamiento de las secreciones traqueobronquiales².

El botulismo infantil se debe a la absorción intestinal de toxina botulínica producida por el *C. botulinum* que ha colonizado el colon luego de la germinación de esporas ingeridas^{2,5,6,7}. Las infusiones de hierba son algunas de las fuentes de ingestión de esporas, de hecho existen reportes verbales de otros casos ocurridos en nuestro medio en los que también se identifica este factor como posible causa de la adquisición de la enfermedad. Las hojas de hierbas que crecen a ras de suelo pueden contaminarse con esporas de *C. botulinum*, las cuales son resistentes al proceso habitual de secado. Aun más, las de algunas cepas resisten hasta varias horas de cocción, por lo que pueden permanecer vitales en conservas fabricadas por el hombre. La botulínica es la toxina natural más potente conocida y a diferencia de las esporas es termolábil, se destruye fácilmente con temperaturas mayores a 80^o^{2,6,8}.

Existen 7 diferentes toxinas las que están nominadas con letras de la A a la G, y son producidas por diferentes cepas que llevan el mismo nombre que la toxina. Las toxinas A, B, E y F producen enfermedad en humanos y de estas la A y B son las más descritas en el botulismo infantil^{2,6}.

Estas toxinas son proteasas simples de 2

cadenas que ingresan a las terminales axonales por un proceso irreversible de 3 etapas⁶:

1. Unión a receptor en la membrana por medio de la cadena pesada.
2. Ingreso a la célula por endocitosis de la cadena ligera.
3. Acción de la endopeptidasa en una de las tres proteínas (complejo Snare) que conforman el complejo de acoplamiento de la vesícula sináptica a la membrana presináptica, (en puntos que son distintos para cada tipo de toxina) impidiendo la fusión de la vesícula con la membrana y la consecuente liberación de acetilcolina hacia el espacio sináptico, bloqueando la transmisión de impulsos neuromusculares y vegetativos.

Dado el tipo de alteración de la placa neuromuscular (bloqueo presináptico irreversible), la recuperación se establece cuando se forma una nueva terminación axonal, lo cual determina la lenta recuperación de esta enfermedad.

La severidad del cuadro clínico está relacionada con el tipo de toxina (la A da cuadros más prolongados y severos) y con la cantidad de esporas ingeridas, pues la toxina no unida se puede mantener circulante y unirse a los terminales axonales recién formados prolongando el tiempo de parálisis.

El diagnóstico del botulismo infantil exige un alto índice de sospecha. Cuando no se ha planteado esta hipótesis, los diagnósticos de ingreso más frecuentes son sepsis, neumonía, deshidratación, síndrome hipotónico en estudio y enfermedad de Werdnig-Hoffmann^{2,6,8,15,16}. Los principales diagnósticos diferenciales son mencionados en la tabla 1.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del botulismo infantil

Síndrome de Guillain-Barré, modalidad Miller Fisher
Miastenia gravis
Atrofia espinal tipo I (Werdnig-Hoffmann)
Intoxicaciones: medicamentos, metales pesados
Poliomielitis nativa o post vacuna
Encefalitis
Meningitis
Hipotiroidismo
Alteraciones en el metabolismo de las proteínas

Tabla 2. Diagnóstico diferencial Botulismo, Sd. Guillain Barré y Miastenia gravis

	Botulismo	Síndrome Guillain Barré (Tipo Millar-Fisher)	Miastenia gravis
Líquido cefalorraquídeo	Normal	Disociación albúmino citológica	Normal
Test de Tensilón	Negativo	Negativo	Positivo
Electromiografía (con técnica de estimulación repetitiva)	Denervación aguda y estimulación repetitiva muestra incremento patológico, en especial con frecuencias altas (30 a 50 Hz)	Velocidad de conducción y/o denervación aguda	Estimulación repetitiva muestra decremento patológico

Debido a que también presentan compromiso de los pares craneanos, la miastenia gravis y la variante Miller Fisher del síndrome de Guillain-Barré ofrecen la mayor dificultad diagnóstica diferencial. La tabla 2 resume los elementos diagnósticos para diferenciar las 3 enfermedades.

En el avance del diagnóstico diferencial, el test de tensilón y la EMG con test de estimulación repetitiva (TER) son los de mayor ayuda en determinar la presencia de un bloqueo a nivel de la unión neuromuscular. El primero de ellos se realiza a través de un bloqueo momentáneo de la acetilcolinesterasa, por lo cual es especialmente útil en los casos de bloqueo post-sináptico, como es el caso de la miastenia gravis. El TER, por su parte, mostrará facilitación presináptica en el caso de botulismo. En el paciente que aquí se presenta el TER inicial realizado a 10 Hz fue negativo; sin embargo, el posterior, realizado con una frecuencia de estímulo de 30 Hz fue positivo. Lo anterior es importante destacar, ya que en el caso de niños menores es necesario cambiar el protocolo de estimulación de este test, por la inmadurez de la placa motora a esta edad⁹.

El diagnóstico es inequívoco cuando se demuestra la presencia de toxina en el suero, o de *Clostridium botulinum* o su toxina en las heces. El *C. botulinum* no es saprófito, por lo que su aislamiento tiene valor diagnóstico. Habitualmente se hace la detección de toxina mediante técnica de ELISA en deposiciones, la detección en suero es muy rara, por la cantidad

mínima de toxina circulante. En cuanto al tratamiento, el aspecto más importante en todas las formas de botulismo es el soporte, particularmente el respiratorio y el nutricional^{2,3,6,8}.

El uso de antibióticos debe reservarse para las complicaciones de tipo infeccioso y en esos casos se debe preferir el uso de antibióticos como el cotrimoxazol que no lisa las esporas y evita así la mayor liberación de toxina en el intestino y debe evitarse el uso de aminoglicósidos porque potencian el efecto bloqueante de la toxina a nivel de placa neuromuscular.

El uso de antitoxina de suero equino, tiene varios efectos secundarios que exigen una valoración muy cuidadosa para su uso en lactantes, por lo que no es recomendable. En algunos estados de Norteamérica se ha probado recientemente la antitoxina botulínica humana, con buenos resultados, demostrándose un acortamiento de la duración de la enfermedad de 5,5 semanas a 2,5 semanas^{6,8,14,16}. Ha sido licenciada por la FDA como Babybig a finales del 2003. Los estudios más recientes demuestran su efectividad si es usada dentro de los primeros 10 días de enfermedad^{14,15,16}. En Chile no se dispone de esta antitoxina al momento de esta publicación.

Estos pacientes deben partir rápidamente con estimulación de sus sentidos, auditivos, visuales y táctiles y mantener estimulado su centro respiratorio por lo que está contraindicado mantenerlos sedados⁸.

El estreñimiento puede ser un problema y debe manejarse sólo con ablandadores de he-

ces y aumento del aporte de líquidos evitando el uso de laxantes. Estos pacientes excretan esporas y toxina junto con las heces por semanas por lo que es de suma importancia un manejo cuidadoso de las excretas.

Conclusiones

El botulismo infantil, si bien es una enfermedad rara en nuestro medio, existe y exige del médico mantener un alto índice de sospecha y que se informe a los padres sobre las medidas de prevención que se ha visto tienen gran impacto en disminuir su incidencia como el evitar consumir miel en el primer año de vida y el fomentar el pecho exclusivo. En nuestro medio el uso de "agüitas de hierba" ha sido el factor de riesgo más importante por lo que los médicos deberían, en forma activa, desaconsejar su consumo en los menores de 6 meses. El laboratorio puede orientar en el diagnóstico; sin embargo, en el caso de la EMG debe considerarse la edad del paciente en su ejecución. El diagnóstico definitivo lo dará sólo la confirmación de la presencia de la toxina. Una vez presentada la enfermedad, el tratamiento requiere de un soporte agresivo en el manejo respiratorio y kinésico. Otras medidas como el uso de antibióticos debe ser reservado sólo ante la presencia de una complicación infecciosa. Finalmente, el uso de antitoxina humana esta indicado tan pronto como se tenga la sospecha, no debiéndose esperar confirmación diagnóstica, pues la recomendación actual es que no debe administrarse si han pasado 10 días desde el inicio de los síntomas. Es de esperar que si el pediatra se mantiene informado el índice de sospecha aumenta y con ello el número de casos diagnosticados lo cual puede justificar la importación de esta antitoxina.

Referencias

- 1.- *American Academy of Pediatrics*: Report of the committee on infectious diseases: botulismo. USA, 2000; 212-14.
- 2.- *Arnon S*: Infant botulism. En feigin and cherry: textbook of pediatric infectious disease. USA, WB Saunders Company 1998; 1570-17.
- 3.- *George WL*: Clostridial intoxication and infection. En: feigin and cherry: textbook of pediatric infectious disease. Usa, WB Saunders Company 1998: 1564-70.
- 4.- *Lederman W*: Historia del *clostridium botulinum*. Rev Chil Infect, edición aniversario 2003; 39-41.
- 5.- *Pickett J, Berg B, Chaplin E, et al*: Syndrome of clostridium botulinum in infancy: clinical and electrophysiology study. N Engl J Med 1976; 295: 770-2.
- 6.- *Goonetilleke A, Harris JB*: Clostridial neurotoxins. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75; 535-9.
- 7.- www.minsal.cl
- 8.- *Spika JS, et al*: Risk factors for infant botulism in the united states. Am J Dis Child 1989; 143: 828-32.
- 9.- *Harper CM*: Neuromuscular transmisión disorders in childhood. En: pediatric clinical electromyography. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996; 353-85.
- 10.- *Moline N, Kemeny T, Ferreiro E*: Botulismo en una lactante. Rev Chil Ped 1996; 67 (1): 10-2.
- 11.- *Midura TF*: Update: infant botulism. Clinical Microbiology Reviews 1996.
- 12.- *Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL*: Botulism in the United States: a clinical and epidemiological review. Ann Intern Med 1998; 129 (3): 221-8.
- 13.- *Schechter R, Arnon S*: Botulismo. En Nelson: tratado de pediatría. Madrid: Editorial Elsevier 2004; 947-50.
- 14.- *Underwood K, Rubin S, Deakers T, Newth C*: Infant botulism: a 30 year experience spanning the introduction of botulism immune globulin intravenous in the intensive care unit at childrens hospital Los Angeles. Pediatrics 2007; 120: e1380-5.
- 15.- *Mitchell WG, Tseng-Ong L*: Catastrophic presentation of infant botulism may obscure or delay diagnosis. Pediatrics 2005; 116; e436-8.
- 16.- *Francisco AM, Arnon S*: Clinical mimics of infant botulism. Pediatrics 2007; 11: 826-8.
- 17.- *Thilo E, Townsend S, Deacon J*: Infant botulism at 1 week of age: report of two cases. Pediatrics 1993; 92:151-3.
- 18.- http://www.ispch.cl/lab_sal/bacteriologia/vig-clos.html
- 19.- <http://epi.minsal.cl/evigant/numero40/evigia/index.html>
- 20.- <http://epi.minsal.cl>