

COMUNICACIONES BREVES

Mimetismo clínico del botulismo en lactantes

Ann Marie O. Francisco, MD, y Stephen S. Arnon, MD

Desde 1992, el California Department of Health Services suministra inmunoglobulina antibotulínica humana (BIG IV) a lactantes con probable botulismo, que presentan una toxemia intestinal, una forma de botulismo humano. La BIG IV estuvo disponible en California en 1992-1997 para un ensayo clínico fundamental aleatorizado, controlado, doble ciego y, más tarde, estuvo disponible en toda la nación en 1998-2003 en un estudio abierto hasta su aprobación en octubre de 2003 como BabyBIG®. Acto seguido, la BIG IV siguió disponible en toda la nación como preparado aprobado para enfermedades poco frecuentes. Para obtener una neutralización inmediata de la toxina botulínica circulante, la decisión de tratar con BIG IV se ha basado en los criterios clínicos que han incluido unos antecedentes y unos hallazgos compatibles de la exploración física, caso de parálisis bulbar, hipotonía y debilidad. Después de su aprobación, se revisaron los gráficos de pacientes que no eran portadores de botulismo del lactante confirmado en el laboratorio para identificar su diagnóstico real. Alrededor del 5% de los 681 pacientes tratados con BIG IV que no experimentaron botulismo del lactante se clasificaron en cinco categorías: atrofia muscular espinal, metabopatías, otras enfermedades infecciosas, diversos procesos y probable botulismo del lactante sin confirmación de laboratorio.

El botulismo del lactante es la forma de toxemia intestinal infecciosa de botulismo humano que es consecuencia de la ingestión de esporas de *Clostridium botulinum* (o rara vez *C. butyricum* o *C. baratii* neurotoxi-

génicas) que colonizan el intestino grueso y después producen la toxina botulínica en su luz^{1,2}. Esta toxina bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y en otras sinapsis colinérgicas periféricas, dando lugar a estreñimiento, letargo, problemas de alimentación, debilidad generalizada, disminución del control de la cabeza, hipotonía, hiporreflexia tendinosa, hipoventilación respiratoria y parálisis de los pares craneales. Las características esenciales del botulismo del lactante que contribuyen a distinguirlo de otras causas de debilidad generalizada de inicio subagudo o agudo son las parálisis nerviosas bulbares simétricas (p. ej., ptosis, disminución de la respuesta pupilar a la luz, oftalmoplejía, problemas de succión, disminución del reflejo faríngeo, dificultades para deglutir y facies inexpresiva).

Después de un período de desarrollo de alrededor de 15 años que incluyó dos ensayos clínicos³, la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó la inmunoglobulina antibotulínica humana intravenosa (BIG-IV) como BabyBIG® para el California Department of Health Services (CDHS) en octubre de 2003. Puesto que este preparado es el único tratamiento específico del botulismo del lactante, se convirtió en el patrón de asistencia para lactantes que presentaban un cuadro clínico de la enfermedad. El tratamiento con BIG IV debe administrarse lo antes posible en el curso de la enfermedad para neutralizar la toxemia botulínica y acortar al máximo la estancia hospitalaria^{3,4}.

Alrededor de un 5% de los 681 pacientes que desde 1992 fueron tratados con BIG IV³ (o placebo durante el ensayo clínico aleatorizado, controlado) no eran portadores de botulismo y en la mayor parte de estos casos se estableció un diagnóstico alternativo. La tabulación de los procesos que mimetizaron con tanta exactitud el botulismo del lactante que, según el médico responsable y los médicos consultores del Infant Botulism Treatment and Prevention Program (IBTPP), debía ser tratado con inmunoglobulina antibotulínica puede servir de ayuda a la cabecera del paciente para establecer el diagnóstico correcto de una sospecha de caso de esta infección en los primeros meses de vida.

MÉTODOS

La evaluación de la selección para el tratamiento con BIG IV difirió entre el ensayo aleatorizado, controlado (EAC), efectuado en California en 1992-1997, el estudio abierto (EO) de toda la nación, efectuado en 1998-2003 y la distribución aprobada

Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, Richmond, California, Estados Unidos.

La filiación actual de la Dra. Francisco es el Department of Pediatrics, Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

El California Department of Health Services distribuye la BIG IV a toda la nación como un fármaco para enfermedades poco frecuentes que puede obtenerse telefoneando en cualquier momento al 510-231-7600 (www.infantbotulism.org).

Correspondencia: Dr. Stephen S. Arnon, MD, Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, 850 Marina Bay Pkwy, Room E-361, Richmond, California 94804, Estados Unidos.

Correo electrónico: sarnon@dhs.ca.gov

ulterior a toda la nación de BIG IV. En el EAC, después de la declaración de un posible caso de botulismo del lactante, uno de los dos médicos-investigadores del CDHS viajó hasta el lugar donde se encontraba el niño para evaluar al paciente junto con el médico responsable; la decisión del tratamiento se tomó conjuntamente, obteniéndose el consentimiento informado de los padres. En el EO y después de la aprobación, el médico responsable contactó por teléfono con uno de los médicos-investigadores del CDHS, comunicándole la historia clínica, los hallazgos de la exploración clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio de referencia. Si el médico-investigador del CHDS llegó a la conclusión de que los hallazgos clínicos hacían probable el diagnóstico de botulismo del lactante, planificó el envío de BIG IV al hospital donde el médico responsable obtuvo el consentimiento y la administró. Tanto en el EAC como en el EO y después de la aprobación, era predecible que las pruebas de laboratorio definitivas en muestras de heces o enema en busca de la presencia de toxina de *C. botulinum* y microorganismos se efectuaran después del tratamiento con BIG IV, con el debido reconocimiento de que los exámenes podrían requerir varios días hasta obtener los resultados.

Obtuvimos las historias clínicas de todos los casos de sospecha de botulismo de lactante tratados con BIG IV (o placebo) dado que su utilización se inició en 1992³ cuando el botulismo del lactante no se confirmaba con pruebas de laboratorio. Definimos los diagnósticos reales de estos casos como "mimetismo clínico" del botulismo del lactante y revisamos las historias clínicas para identificarlos.

RESULTADOS

Entre el 24 de febrero de 1992 y el 30 de junio de 2005, un total de 681 lactantes recibieron tratamiento con BIG IV o placebo. Se identificaron 32 pacientes (4,7%) que no presentaban botulismo del lactante confirmado por el laboratorio. Estos 32 pacientes se dividieron en 5 categorías diagnósticas: atrofia muscular espinal (AME) tipo I (n = 5), metabolopatías (n = 8), enfermedades infecciosas (n = 3), procesos diversos (n = 7) y probable botulismo del lactante (n = 9) (tabla 1).

TABLA 1. Procesos miméticos clínicos del botulismo del lactante que dieron lugar a tratamiento con BIG IV

Diagnóstico	N.º (%)
Probable botulismo del lactante ^a	9 (28)
Metabolopatías	8 (25)
Aciduria glutárica tipo I	
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	
Síndrome de Leigh	
Déficit de semialdehído deshidrogenasa succínica	
Enfermedades mitocondriales (n = 4)	
Procesos diversos	7 (22)
Variante de Miller-Fisher del síndrome de Guillain-Barré	
Neuroblastoma en estadio III (supuesto síndrome de Lambert-Eaton)	
Atrofia cerebral secundaria a la exposición intrauterina a fármacos	
Infartos cerebrales	
Hematoma epidural espinal ^b	
Parálisis diafragmática ^b	
Enfermedad desmielinizante central ^b	
Atrofia muscular espinal (AME) tipo I	5 (16)
Enfermedades infecciosas	3 (9)
Encefalitis por enterovirus	
Bronquiolitis por virus respiratorio sincitial	
Probable viremia	
Total	32 (100)

BIG IV: inmunoglobulina antibotulínica humana intravenosa. ^aEl diagnóstico de laboratorio no se estableció debido a las dificultades en la obtención o remisión correcta de muestras de heces o enema; ^bconsiderada idiopática.

La edad de los 5 pacientes con AME de tipo I fluctuó desde 1,5 a 3 meses. De los 5 pacientes de esta categoría, 4 (80%) recibieron tratamiento con BIG IV durante el EAC, mientras que 7 (88%) de los 8 pacientes con metabolopatías recibieron tratamiento durante el EO o los períodos de distribución aprobada. De los pacientes con metabolopatías, 4 se sometieron a resonancia magnética (RM) del cerebro. En el paciente con aciduria glutárica de tipo I y en dos pacientes con un tipo desconocido de enfermedades mitocondriales se observaron hallazgos RM similares, caracterizados por infartos bilaterales de los ganglios basales. En el paciente con un síndrome de Leigh se obtuvieron resultados anómalos de la tomografía computarizada (TC) craneal que mostró una disminución de la atenuación en los ganglios basales compatible con infarto. El paciente con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce presentó una RM craneal normal.

En 3 pacientes se identificó una etiología infecciosa. En el momento de su remisión, en un paciente con encefalitis por enterovirus se observó un líquido cefalorraquídeo (LCR) normal. Más tarde, se estableció el diagnóstico real mediante una prueba positiva de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para enterovirus en LCR. En un segundo paciente al que finalmente se diagnosticó una bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS), no se observaron síntomas típicos de la infección en el momento del ingreso. En el tercer paciente se diagnosticó un síndrome vírico inespecífico porque su estado neurológico se normalizó al cabo de 5 días del ingreso y los estudios de laboratorio fueron normales.

En 7 pacientes se establecieron diversos diagnósticos finales. El paciente con una variante de Miller Fisher del síndrome de Guillain-Barré tenía un año de edad en el momento del inicio del proceso y, al principio, el LCR era normal. No obstante, el examen ulterior reveló un aumento sustancial de la concentración de proteínas (100 mg/dl) y la electromiografía (EMG) identificó una neuropatía desmielinizante. En el momento de su remisión el paciente con un neuroblastoma en estadio III presentó estudios de laboratorio normales y un infiltrado pulmonar. El distrés respiratorio y el infiltrado persistieron a pesar de la antibioterapia. La TC reveló una gran masa que se extendía desde el hilio derecho hasta el orificio de salida torácico, que la biopsia identificó como el mencionado tumor. No obstante, en el suero de este paciente no se detectaron anticuerpos asociados con un síndrome de Lambert-Eaton o con otros síndromes neuromusculares paraneoplásicos.

En 9 pacientes se estableció el diagnóstico final de "probable botulismo del lactante" porque no se solicitaron o no se efectuaron los estudios de laboratorio necesarios para establecer el diagnóstico. En 5 de estos pacientes el EMG identificó un defecto de la transmisión presináptica en la unión neuromuscular compatible con la enfermedad.

DISCUSIÓN

La AME tipo I y las metabolopatías son los diagnósticos más frecuentes que mimetizan un botulismo del lactante. Los pacientes con AME tipo I tienen antecedentes de debilidad generalizada más prolongada que los pacientes con botulismo del lactante, en los que la debili-

dad es de inicio subagudo a agudo. Así mismo, los pacientes con botulismo del lactante suelen presentar oftalmoplejía y disminución del tono del esfínter anal, mientras que, típicamente, la AME tipo I preserva los músculos extraoculares y los esfínteres⁵. Las metabopatías se diagnostican de forma óptima mediante estudios apropiados de laboratorio.

Aunque tanto en el botulismo del lactante como en la variante de Miller Fisher del síndrome de Guillain-Barré se producen parálisis de los pares craneales, estos diagnósticos pueden distinguirse mediante el análisis del LCR, los estudios de conducción nerviosa y el EMG. La edad del paciente también contribuye a la diferenciación, porque el 95% de casos de botulismo del lactante confirmado por el laboratorio afectan a pacientes menores de 6 meses de edad, mientras que, en general, el síndrome de Guillain-Barré afecta a niños más mayores. En el botulismo del lactante el EMG puede revelar un patrón característico pero no diagnóstico de potenciales de acción de unidades motoras, muy abundantes, de breve duración, de pequeña amplitud, denominado BSAP⁶ (mostrado en la fig. 1 en la referencia bibliográfica 7). No obstante, la ausencia de BSAP no excluye su diagnóstico^{1,2}. Los síndromes paraneoplásicos con afectación de la unión neuromuscular también pueden mimetizar un botulismo del lactante. Este diagnóstico no pudo establecerse para 9 (28%) pacientes debido a la imposibilidad de obtener o de remitir correctamente una muestra de heces o de enema para su examen.

Una anamnesis y un examen neurológico cuidadosos siguen siendo la mejor base para distinguir el botulismo del lactante de procesos miméticos clínicos. La presencia de múltiples parálisis de pares craneales es una parte esencial de la identificación de esta enfermedad, y, en este contexto, un llanto débil, problemas de succión, un reflejo faríngeo débil, dificultades para deglutir (babeo) y la facies inexpressiva deben considerarse de origen bulbar. La ptosis no es evidente hasta que se sujeta al paciente en una posición de sedestación (lo que a menudo requiere el apoyo de la cabeza debido a la debilidad del cuello), mientras que la parálisis desconjugada y la fatigabilidad del reflejo pupilar a la luz requieren una exploración prolongada (v. tabla 153-2 de la referencia bibliográfica 1).

El sello distintivo del botulismo es la fatigabilidad con la actividad muscular repetitiva (p. ej., alimentación, respiración y contracción pupilar).

Las enfermedades citadas en la tabla 1 constituyen una lista de trabajo de los diagnósticos alternativos para usar en pacientes que presentan signos y síntomas su-

gestivos de botulismo del lactante pero cuyo diagnóstico carece de una confirmación de laboratorio tras la obtención y la remisión apropiada de la muestra de heces o de enema. En el momento del ingreso de un lactante hipotónico con parálisis bulbares la consideración de estos procesos "miméticos clínicos" puede traducirse en un diagnóstico correcto más precoz y el uso apropiadamente dirigido de BIG IV.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con BIG IV debe iniciarse de inmediato (y no retrasarse para una confirmación de laboratorio del diagnóstico) porque el tratamiento inmediato termina con la progresión adicional de la enfermedad. La inmunoglobulina neutraliza instantáneamente la toxina botulínica circulante y permanece presente en cantidades neutralizantes en la circulación durante alrededor de 6 meses, lo que permite que continúe la regeneración de las terminaciones nerviosas. El tratamiento precoz con inmunoglobulina en un plazo de 0-3 días del ingreso acorta la estancia hospitalaria alrededor de una semana más que el tratamiento tardío administrado a los 4-7 días y también reduce sustancialmente los costes asociados de hospitalización³.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a los colegas del IBTPP en el CDHS por su ayuda en la recuperación de las historias clínicas. El presente estudio estuvo financiado por el California Department of Health Services.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnon SS. Infant botulism. In: Feigen RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 5.^a ed. Filadelfia, PA: Saunders; 2004. p. 1758-66.
2. Long SS. Clostridium botulinum (botulism). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2.^a ed. Nueva York, NY: Churchill Livingstone; 2002. p. 984-91.
3. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. N Engl J Med. 2006;354:462-71.
4. Fox CK, Keet CA, Strober JB. Recent advances in infant botulism. Pediatr Neurol. 2005;32:149-54.
5. Talbot K, Davies KE. Spinal muscular atrophy. Semin Neurol. 2001;21:189-97.
6. Engle WK. Brief, small, abundant motor-unit action potentials: a further critique of electromyographic interpretation. Neurology. 1975;25:173-6.
7. Johnson RO, Clay SA, Arnon SS. Diagnosis and management of infant botulism. Am J Dis Child. 1979;133:586-93.