

CASO CLÍNICO

Botulismo del lactante grave por toxina tipo A y uso de antitoxina equina AB luego de 5 días de evolución, reporte de caso y revisión bibliográfica

Severe infant botulism due to type A toxin and use of equine AB antitoxin AB after 5 days of evolution, a case report and literature review

Robla Vilá, Nuria Magalí*; Popity, Agostina; Dozoretz, Daniel; Aguirre Celiz, Adriana Iris.

Servicio de toxicología, Hospital Interzonal Especializado en Pediatría "Superiora Sor María Ludovica" de La Plata.
*roblanuria@hotmail.com

Recibido: 13 de enero de 2022.

Aceptado: 21 de abril de 2022.

EDITOR DEL MANUSCRITO: ALDO SERGIO SARACCO.

Resumen. El botulismo del lactante (BL) es una enfermedad neurológica potencialmente grave que afecta a niños menores de un año, ocasionada por la ingesta y germinación de esporas de la bacteria del género *Clostridium* en tubo digestivo y la producción in situ de toxina botulínica (TB). Ésta se absorbe de manera intermitente y puede ser sostenida en el tiempo, condicionando una mayor exposición a la TB respecto a otras formas de botulismo. La TB representa el agente más letal conocido para el ser humano, con capacidad de producir parálisis flácida descendente, insuficiencia respiratoria y la muerte. Los lactantes representan la población más susceptible a esta toxiinfección. El eje central del manejo del BL radica en el diagnóstico precoz y tratamiento de sostén adecuado y oportuno. Si bien en la bibliografía consultada se describe que el tratamiento específico con antitoxina botulínica humana (BabyBIG®) reduce el tiempo de hospitalización y estadía en Unidad de Cuidados Intensivos, la misma no se encuentra disponible en muchos países, incluida la Argentina. En nuestro país se encuentra disponible la antitoxina botulínica de origen equino (AtBE) bivalente A-B. La misma no posee indicación formal para el tratamiento del BL por la escasa experiencia en esta población, su corta vida media y los efectos adversos descritos, como son la sensibilización a antígenos equinos de por vida y posibles reacciones anafilácticas más graves en lactantes, basados en trabajos de la década de 1980 y opiniones de expertos. Se presenta el caso de una paciente de 5 meses asistida en el Hospital de Niños "Superiora Sor María Ludovica" con BL severo, con requerimientos de asistencia ventilatoria mecánica y deterioro clínico durante la internación. Recibió AtBE a los 48 días de enfermedad, con respuesta favorable, a partir de una búsqueda bibliográfica sobre la eficacia y el perfil de seguridad de la AtBE en BL grave y la eficacia de su administración luego de 5 días de inicio del cuadro. A pesar de no haberse hallado bibliografía que avale la eficacia de la AtBE pasados 5 días de evolución, se plantea su uso en pacientes con BL grave e indicadores compatibles con presencia de TB en circulación, como la intensificación de la hipotonía muscular o la identificación de TB en materia fecal o suero. La búsqueda realizada arrojó datos sobre posibles beneficios de su uso, tanto antes como después de los 5 días de evolución del cuadro, y la ausencia de reportes de reacciones adversas severas en lactantes. Se concluye que el uso de la AtBE podría ser una opción terapéutica frente a la ausencia de BabyBIG® en pacientes con BL grave confirmado que requieran cuidados intensivos con soporte ventilatorio mecánico, frente a indicadores compatibles con TB circulante, independientemente del tiempo de evolución.

Palabras claves: Botulismo del Lactante; Toxina Botulínica; Antitoxina Botulínica Humana; Antitoxina Botulínica Equina.

Abstract. Infant botulism (BL) is a potentially serious neurolgic disease that affects children under one year old, caused by the ingestion and germination of spores of the *Clostridium* genus bacterium in the digestive tract and the in situ production of botulinum toxin (TB), which is absorbed intermittently and can be sustained over time, with longer exposure time to TB than other botulism forms. The TB represents the most lethal toxin known to humans and can cause descending flaccid paralysis, respiratory failure and death. Infants represent an especially susceptible population. Early diagnosis and supportive care are the cornerstone of BL management. Although specific treatment with human botulinum antitoxin (BabyBIG®) has shown to reduce the hospitalization time and Intensive Care Unit stay in the consulted bibliography, it is not currently available in many countries, including Argentina. Botulinum antitoxin of equine origin (AtBE) bivalent A-B is available in our country. This antitoxin has not a formal indication in BL due to the limited experience of its use in this population, its short half-life and the adverse effects described, such as lifelong sensitization to equine antigens and possible more severe anaphylactic reactions in infants, based on studies from the 1980s and expert opinions. We present the case of a 5 month old patient assisted at the Children's Hospital "Superiora Sor María Ludovica" with severe BL, in need of mechanical ventilatory assistance and worsening of her clinical state during hospitalization, who received ATBE at 48 days of illness with a favorable response. A bibliographic search was carried out on the efficacy and safety profile of AtBE in severe BL and the efficacy of its administration after 5 days of illness onset. Even though bibliography on efficacy of ATBE after 5 days of evolution was not found, its use is proposed in patients with compatible indicators of circulating TB, such as worsening of muscular hypotonia or TB presence in feces or serum in severe ill patients. The carried out search has shown data of the possible benefits of its use, both before and after 5 days of disease onset, and the absence of severe adverse reaction reports in infants. We concluded that the use of AtBE could be a therapeutic option in absence of BabyBIG® in patients with confirmed severe BL who require intensive care with mechanical ventilatory support and compatible indicators with circulating TB, regardless of the evolution time.

Key words: Infant Botulism; Botulinum toxin; Human Botulinum Antitoxin; Equine Botulinum Antitoxin.

Introducción

El botulismo del lactante (BL) es una entidad potencialmente grave que afecta a niños menores de un año (Ministerio de Salud 2012) ocasionada por la ingesta de esporas de la bacteria del género *Clostridium* y producción in situ de toxina botulínica (TB). Se caracteriza por un cuadro de parálisis flácida aguda descendente, de instalación progresiva y severidad variable. Afecta principalmente a niños entre las 2 y 24 semanas de vida (Ministerio de Salud 2012). La principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria, con requerimiento en casos graves de asistencia ventilatoria mecánica (AVM).

Nuestro país ocupa el segundo lugar con mayor incidencia de BL luego de Estados Unidos (Jong y Fernández 2012), siendo ésta además la presentación clínica más frecuente de botulismo en Argentina (Jong y Fernández 2012, Ministerio de Salud 2012).

La primera identificación de toxiinfección por botulismo en lactantes humanos a partir de la ingesta de esporas fue comunicada en Estados Unidos (EEUU) por Arnon *et al.* en 1977. En Argentina los primeros casos confirmados datan del año 1982 (Lentini *et al.* 1986), constituyendo desde 1999 un evento de notificación obligatoria inmediata por medio del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SNVE) (Ministerio de Salud 2012).

Si bien el manejo de esta entidad se basa principalmente en el tratamiento de sostén, cuenta con tratamiento específico que consiste en la administración temprana, dentro de los 5 días desde inicio de los síntomas, de antitoxina botulínica (AtB). La misma se encuentra disponible en dos formas: derivada de suero humano o BabyBIG® y derivada de suero equino, en Argentina en forma bivalente A-B. Ésta última es utilizada para botulismo por heridas o alimentario sin indicación formal para BL, principalmente por posibles reacciones de hipersensibilidad.

El objetivo del presente trabajo es exponer un caso clínico de BL grave con aislamiento de TB tipo A, tratado con antitoxina botulínica bivalente equina A-B (AtBE), más allá de los 5 días de evolución y presentar una revisión bibliográfica sobre las indicaciones de AtBE en BL y su perfil de seguridad.

Caso clínico

Paciente femenina de 5 meses que es derivada al Hospital Interzonal de Agudos Especializado

en Pediatría “Superiora Sor María Ludovica” de La Plata desde un hospital de menor complejidad del partido de Merlo, provincia de Buenos Aires, en su décimo día de internación. Ingresó con diagnóstico de encefalopatía en estudio en contexto de shock séptico sin aislamiento bacteriológico, con hipotonía generalizada asociada a estatus epiléptico y AVM. Precede a su hospitalización un cuadro de decaimiento, succión débil y rechazo parcial del alimento de 48 horas de evolución. Al momento de la recepción en nuestra institución, por antecedentes, evolución y cuadro clínico, se sospecha BL. No surge de la anamnesis antecedente de ingesta de miel o medicina folclórica, pero se destaca que habita en una vivienda en construcción, sobre calle de tierra y haber estado días previos en una zona rural. A partir de esto se mantienen las medidas de cuidados críticos y se solicita identificación de TB en muestras de suero y materia fecal al centro de referencia ANLIS “Dr. Carlos Malbrán”, con confirmación de TB tipo A en materia fecal. Por cuadro de constipación de aproximadamente 12 días de evolución, se inicia tratamiento con enemas evacuantes. La paciente presenta catarsis positiva y mejoría clínica progresiva. A los 27 días de evolución se observa deterioro clínico, intensificándose la hipotonía muscular generalizada, persistiendo con requerimientos de AVM. Se replantea el tratamiento instaurado, identificándose en nuevas muestras de materia fecal y sangre la presencia de TB tipo A. Se decide, luego de una revisión bibliográfica, utilizar antitoxina botulínica A-B producida en el Instituto Biológico “Dr. Tomás Perón”, inmunoglobulina G purificada de origen equino, en el día 48 desde el inicio del cuadro. El procedimiento es bien tolerado por la paciente, sin presentar efectos adversos y con respuesta favorable. Se otorga el egreso hospitalario con traqueostomía y sonda nasogástrica para manejo de líquidos a los 166 días de iniciado el cuadro, con seguimiento por servicios de toxicología, neurología, fonoaudiología y gastroenterología, sin complicaciones a 1 año de su seguimiento.

Discusión

Según datos extraídos del Boletín Integrado de Vigilancia del período comprendido entre 2012 y 2021, en Argentina se registraron un total de 669 casos notificados (incluyendo casos sospechosos, probables, confirmados y descartados) y 396 casos confirmados de BL. Las provincias con mayor prevalencia de casos con-

firmados en orden decreciente fueron: Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C.A.B.A.), Mendoza, Córdoba, Río Negro y San Luis (Tabla 1). En el mismo período, las regiones geográficas con mayor frecuencia de casos confirmados fueron: Centro, Cuyo y Patagonia (Tabla 2) (Ministerio de Salud de la República Argentina 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 y 2021). En la Tabla 3 se expone la cantidad de habitantes por provincia según el último el Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas (CNPHyV), realizado en el año 2010 (INDEC 2010). Se observa predominio franco de la provincia de Buenos Aires, que con la población del conurbano bonaerense y del interior

de la provincia posee el 39,8% del total de la población del país, seguido por las provincias de Córdoba con 8,25%, Santa Fe con 7,96%, C.A.B.A. con 7,2% y Mendoza con 4,33% (Tabla 3). Basado en lo expuesto en las Tablas 1 y 3 se observa que las provincias de la región Centro, que poseen predominio de clima templado subhúmedo-húmedo, suman la mayor cantidad de casos, pero también concentran la mayor cantidad de habitantes con el 65,4% del total. En segundo lugar se encuentra la región de Nuevo Cuyo, con clima árido-semiárido, ventoso y escasas precipitaciones, que representa solo el 7,94% de la población total (INDEC 2010).

Tabla 1. Prevalencia de Botulismo del Lactante por Provincia. Período enero 2012 a diciembre 2021. CB: Conurbano Bonaerense, IP: Interior de la Provincia. (Ministerio de Salud de la República Argentina 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021)

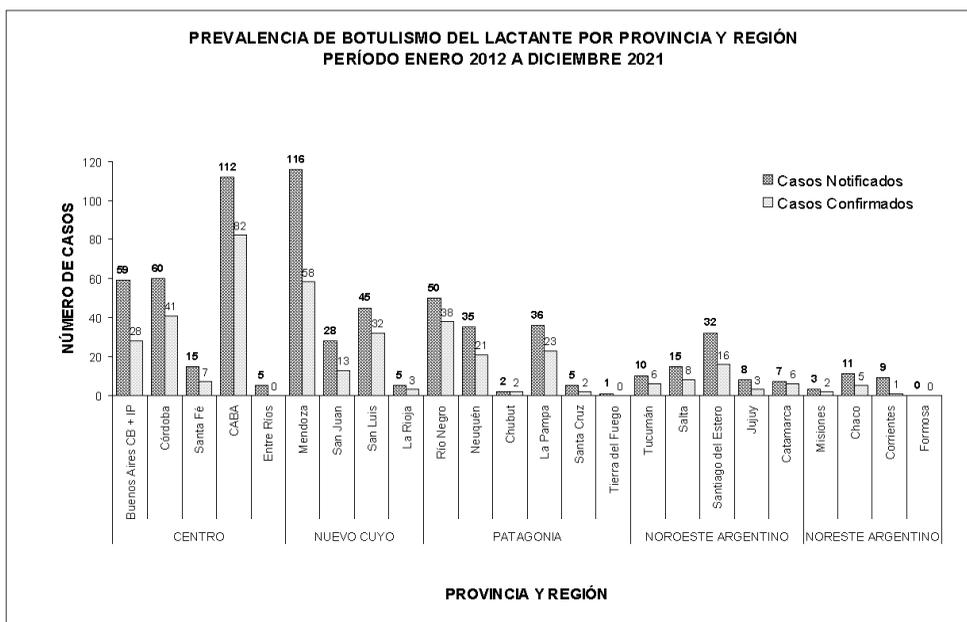


Tabla 2. Prevalencia de Botulismo del Lactante por Región Geográfica. Período enero 2012 a diciembre 2021. (Ministerio de salud de la República Argentina 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021)

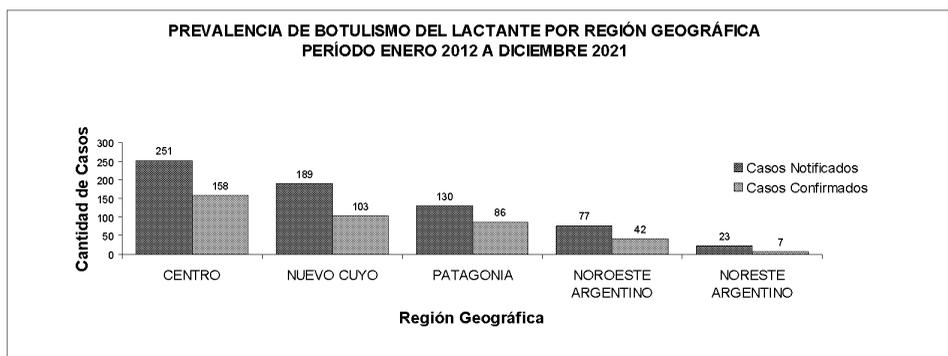
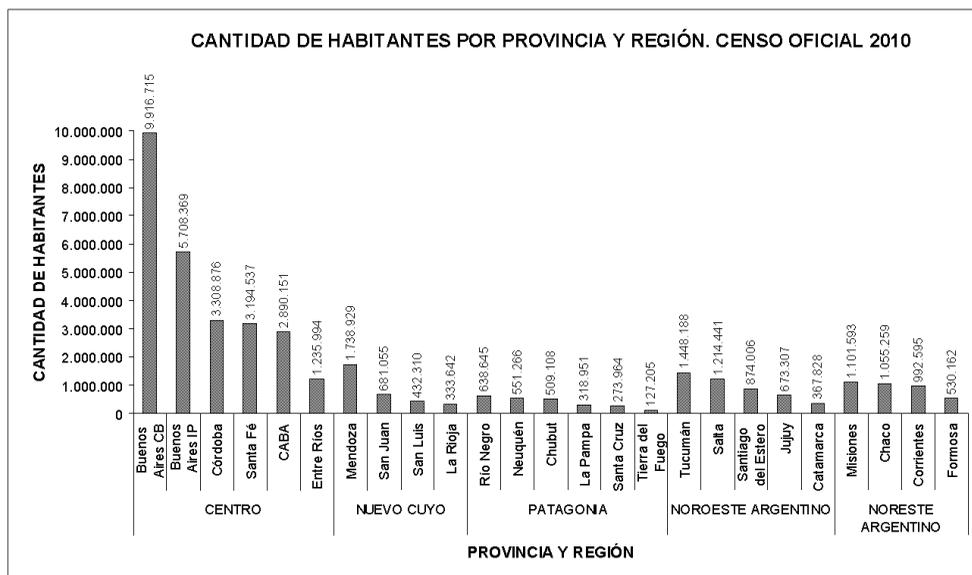


Tabla 3. Cantidad de habitantes por provincia y región, Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas. 2010. CB: Conurbano Bonaerense, IP: Interior de la Provincia. (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina, 2010)



El agente involucrado en BL es *Clostridium botulinum*, un bacilo anaerobio gram positivo de distribución ubicua que se encuentra en los suelos, capaz de formar esporas. Estas estructuras resguardan el material genético, confiriéndole la capacidad de resistir a condiciones ambientales adversas. Las mismas se hallan en el polvo ambiental pudiendo contaminar agua, alimentos y fómites (Ministerio de Salud 2012). Se considera que el ingreso del agente al organismo es por la vía oral, tanto por ingesta de alimentos como por la deglución de secreciones respiratorias contaminadas. Dentro de los alimentos involucrados con más frecuencia se destacan la miel, el jarabe de maíz y las hierbas medicinales, razón por la cual se desaconseja su administración a niños menores de un año (Martín de Santos *et al.* 2011). Se postula que los lactantes son especialmente susceptibles, por su pH gástrico mayor y la inmadurez tanto de su flora intestinal como de su sistema inmune (Ministerio de Salud 2012; Nelson *et al.* 2019). Existe controversia respecto al efecto protector de la lactancia materna (LM). En pacientes con LM se describe mayor prevalencia de BL, pero con mayor edad al momento de la presentación, mientras que en pacientes alimentados con leche de fórmula se observa mayor prevalencia de cuadros graves (Ministerio de Salud 2012; Peruffo *et al.* 2014; Rosow y Strober 2015; Nel-

son *et al.* 2019). Debido a esto en 2015 Rosow y Strober sugirieron mantener la LM, aún en los pacientes que hayan presentado botulismo del lactante. En cuanto a condiciones geográficas, presentan mayor riesgo aquellos niños que habitan en zonas rurales, regiones áridas, ventosas, con bajas precipitaciones, baja humedad ambiental (Ministerio de Salud 2012) y cerca de sitios en construcción, por presencia de polvo aerolizado (Nelson *et al.* 2019). Una vez dentro del intestino del lactante la espóra encuentra condiciones favorables para su germinación y producción de TB, la cual, luego de alcanzar la circulación general, tiene tropismo específico por las terminales nerviosas colinérgicas periféricas. Compuesta por dos cadenas peptídicas, la TB ingresa a las células por unión a receptores específicos por medio de su cadena pesada. Luego, por medio de la liberación de su cadena liviana, generará destrucción y pérdida de función del complejo de proteínas de membrana presináptica denominadas SNARE (proteínas de fusión entre membranas, sensible a la N-etilmaleimida) involucradas en la exocitosis de acetilcolina (ACh), conduciendo al déficit del neurotransmisor en biofase (Arnon *et al.* 2001; Nelson *et al.* 2019). Este complejo incluye a las proteínas Sinaptobrevina, SNAP25 (sinaptosoma asociado a proteína de 25 kDa) y Sintaxina. La unión al sitio diana es irreversible.

Se describen ocho serotipos de toxinas, nombradas de la A a la H, que son producidas en diferente medida por distintas especies del género *Clostridium*, siendo *Clostridium botulinum* capaz de producir los ocho serotipos. Diferentes serotipos de TB escinden diferentes proteínas de la familia SNARE, lo que probablemente explique su espectro diverso de toxicidad (Nelson *et al.* 2019). Las TB tipo B, D, F y G escinden la Sinaptobrevina, los tipos A, C y E la SNAP-25 y la tipo C la Sintaxina (Cortés Monroy *et al.* 2014). Los serotipos más frecuentemente asociados al BL en Argentina son el A y B (Jong y Fernández 2012), dato fundamental al momento de utilizar sueros antitoxina botulínica específicos.

Este proceso resulta en una parálisis muscular flácida, progresiva, simétrica y descendente, precedida frecuentemente por constipación, afectación de pares craneales y musculatura proximal. En el BL se evidencia llanto débil, ptosis palpebral bilateral, pérdida de expresión facial, pérdida del sostén cefálico, midriasis y dificultad para deglutir y alimentarse. Se pueden observar signos de disfunción autonómica como anhidrosis, xerostomía, enrojecimiento facial, retención urinaria, hipertensión o hipotensión arterial y arritmias cardíacas. Lo característico de esta patología es la hipotonía generalizada con hiporreflexia o arreflexia osteotendinosa, por lo que puede observarse la "postura de rana" en miembros inferiores. Se presenta con diferentes niveles de gravedad, pudiendo sobrevenir la muerte secundaria a la parálisis de músculos respiratorios con insuficiencia respiratoria en una primera etapa, o por complicaciones inherentes a los cuidados intensivos prolongados en una segunda etapa (Griese *et al.* 2017). Se postula una relación entre las presentaciones fulminantes de BL y el Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (Nelson *et al.* 2019).

Dentro de los principales diagnósticos diferenciales del BL se plantea: sepsis, deshidratación con alteraciones hidroelectrolíticas, Guillain-Barré variante Miller-Fisher y meningoencefalitis (Ministerio de Salud 2012). Debido a su baja incidencia es necesario un alto grado de sospecha clínica. Se propone como tríada patognomónica: constipación, hipotonía y abolición del reflejo fotomotor (Ministerio de Salud 2012).

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, antecedentes epidemiológicos y aislamiento de TB en suero o materia fecal. En el BL es

más frecuente el aislamiento de TB en materia fecal, con bajo rescate en sangre. La prueba diagnóstica "gold estándar" es el método de bioensayo por inoculación intraperitoneal en ratón albino (Nelson *et al.* 2019). La misma consiste en la inoculación de suero o cultivo de materia fecal del paciente, en peritoneo de ratón y su observación durante el término de 24 a 48 horas. De ser positivo, se procede a la exposición de las mismas muestras a ratones de iguales características, previamente expuestos a antitoxina botulínica específica, con el fin de identificar el serotipo de TB. Se trata de una prueba con alta sensibilidad, pero costosa, laboriosa y que no permite un diagnóstico rápido.

Respecto al tratamiento, la terapia de soporte es primordial, debiendo jerarquizar el acceso precoz a los cuidados intensivos, sobre todo cuando el paciente presenta compromiso de la mecánica ventilatoria. La mejoría en la calidad de la misma a lo largo de los años, se ha relacionado con mayor sobrevida de estos pacientes. Un cuidadoso monitoreo del estado respiratorio, utilizando parámetros como oximetría de pulso, presión de CO₂ y presencia o ausencia de reflejo de protección de vía aérea o reflejo nauseoso, es esencial para determinar la necesidad de intubación orotraqueal. Se ha descrito que la posición de Trendelenburg invertida a 20-25° con soporte cervical podría ser beneficiosa, ya que disminuye el riesgo de aspiración mientras reduce la presión que generan las vísceras abdominales sobre el diafragma, reduciendo el esfuerzo ventilatorio. Sin embargo, su aplicación clínica en pacientes con compromiso de la función respiratoria no ha sido validado (Nelson *et al.* 2019). La kinesioterapia respiratoria y la rehabilitación física son fundamentales.

En cuanto a la alimentación, se recomienda instalar precozmente una sonda nasogástrica o nasoyeyunal y aportar leche materna como fuente nutricional de elección. No se recomienda de rutina el uso de alimentación parenteral, ya que aumentaría los riesgos de infecciones secundarias (Ministerio de Salud 2012).

La constipación suele ser un problema frecuente. Se describe el uso inicial de enemas evacuantes, para disminuir la carga de esporas y obtener las muestras para diagnóstico, pudiendo luego continuar con ablandadores de heces y aumento del aporte de líquidos. Se reporta el uso de catárticos y enemas para eliminar la toxina del tracto gastrointestinal

(Ministerio de Salud 2012; O'Horo *et al.* 2018), aunque se debate la utilidad de las enemas (Puig de Centorbi y Calleri de Milán 1984) y se recomienda evitar el uso de laxantes diferentes a los ablandadores de heces (Ministerio de Salud 2012). Es de suma importancia el manejo cuidadoso de las excretas, ya que estos pacientes pueden eliminar esporas y toxinas en las heces hasta 4 meses después de iniciados los síntomas (Ministerio de Salud 2012).

No se recomienda el uso de antibióticos de forma rutinaria, debiendo ser considerados sólo en caso de infecciones sobreagregadas. Se recomienda la profilaxis para trombosis venosa profunda y el monitoreo continuo de la función cardíaca, debido a la posibilidad de disfunción autonómica (Nelson *et al.* 2019).

El tratamiento específico del BL es la administración temprana de AtB, ya que la misma neutraliza la TB libre en plasma previo a su internalización. A las medidas de sostén junto con el uso de la AtB se les atribuye, según estadísticas de EEUU, la reducción de la mortalidad de más del 60% a principios del siglo XX, a menos del 5% en la actualidad (O'Horo *et al.* 2018).

En el año 2003 la FDA aprobó en EEUU la AtB humana BabyBIG[®], que demostró en un ensayo clínico randomizado una reducción significativa en la duración de AVM y de nutrición parenteral o enteral, de la estadía hospitalaria, del tiempo de requerimientos de cuidados intensivos y del costo de hospitalización frente a placebo, sin causar efectos adversos (EA) serios (Nelson *et al.* 2019), con una vida media de 28 días (Ministerio de Salud 2012; Rosow y Strober 2015). Si bien se trata de una medida terapéutica efectiva, resulta de alto costo (Jang *et al.* 2020) y al momento de la elaboración de este trabajo no se encuentra disponible en muchos países, incluida la Argentina. Respecto a la AtBE, existe experiencia limitada en su utilización para BL (Ministerio de Salud 2012). Es utilizada ampliamente en pacientes adultos, pero no cuenta con indicación formal para el BL. La contraindicación de muchos autores en este sentido, se basa en la aparición de EA en series de pacientes adultos con botulismo alimentario expuestos a AtBE (Black y Gunn 1980; Tacket *et al.* 1984), la sensibilización potencial de por vida a las proteínas equinas (Arnon *et al.* 2006; Rosow y Strober 2015) y la posibilidad descrita en trabajos antiguos, de que las reacciones anafilácticas frente a los productos derivados de suero equino resulten

más graves en los lactantes (CDC 1998; Vanella de Cuetos *et al.* 2011). Por otro lado, su corto tiempo de vida media entrvida media, entre 5 y 7 días, se ha considerado inadecuado para un cuadro causado por la generación in situ de TB con absorción intestinal intermitente y sostenida en el tiempo (Hatheway *et al.* 1984; Fox *et al.* 2005; Ministerio de Salud 2012). Sin embargo, actualmente es la única opción disponible en Argentina, en forma bivalente A-B. Su eficacia para el tratamiento de BL no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados (Vanella de Cuetos *et al.* 2011). Todos los trabajos hallados evalúan la eficacia dentro de los primeros 5 días y no identificaron EA severos en lactantes. En 2011, Vanella de Cuetos *et al.* publicaron un estudio analítico observacional retrospectivo de pacientes con BL asistidos entre 1993 y 2007 en la provincia de Mendoza, Argentina. Se incluyeron 31 pacientes con BL grave confirmado, con menos de 5 días de evolución, tratados con AtBE vs 18 pacientes tratados con medidas de sostén. Los autores concluyen que el uso de AtBE resulta beneficioso con resultados estadísticamente significativos. Como EA, se describieron reacciones de hipersensibilidad leve, como rash cutáneo, que también se han reportado con el uso de BabyBIG[®] (Vanella de Cuetos *et al.* 2011). No hemos hallado reportes de EA graves en la bibliografía revisada.

Algunos autores recomiendan considerar el uso de AtBE como opción terapéutica en pacientes con BL confirmado que requieran cuidados intensivos con soporte ventilatorio mecánico (Arnon *et al.* 1977; Vanella de Cuetos *et al.* 2011; Ministerio de Salud 2012). Su uso podría plantearse de utilidad aún cuando la TB no sea detectada en el suero del paciente, ya que la misma puede ser absorbida desde el tracto intestinal en forma intermitente o bien encontrarse en cantidades no detectables por las pruebas diagnósticas disponibles (Ministerio de Salud 2012). Si bien no se han hallado trabajos que evalúen la eficacia de AtBE pasados los 5 días, la neutralización de cualquier toxina circulante debería ser beneficiosa (Rao *et al.* 2021). La evidencia revisada no indica un punto en el curso de la enfermedad más allá del cual, la administración de AtBE no proporcione algún beneficio. (Rao *et al.* 2021). En contexto de pacientes con diagnóstico de botulismo sin tratamiento específico, la parálisis que progresa indicaría la presencia de TB circulante, por lo que dichos pacientes podrían

beneficiarse al recibir AtB para proteger los músculos no afectados, independientemente de la cantidad de días de evolución del cuadro (Rao *et al.* 2021). Sin embargo, la AtB no revierte la parálisis ya instalada y la recuperación de la misma lleva semanas a meses, incluso después de la administración de la misma (Rao *et al.* 2021).

Respecto a las pruebas intradérmicas con AtBE previo a su administración, indicada rutinariamente a lo largo de los años, ya no se recomiendan. Esto es debido a que para su correcta realización se requiere capacitación especializada, mucho tiempo para realizar el procedimiento, presenta baja sensibilidad y especificidad y no proporciona una base fiable para predecir qué pacientes corren mayor riesgo de padecer enfermedad del suero o reacción anafiláctica (Black y Gunn 1980; Rao *et al.* 2021).

Conclusión

Coincidiendo con el trabajo de Vanella de Cuetos *et al.* (2011) nuestra paciente presentó evolución favorable luego de la administración de AtBE, con buena respuesta y sin presentar EA, aun habiendo sido administrada posterior a los 5 días de iniciado el cuadro.

Se remarca la importancia del tratamiento de sostén en BL grave con abordaje precoz y cuidados intensivos efectivos, junto a AVM de ser requerida. El uso de AtB, si bien no es fundamental, se ha asociado a la reducción del tiempo de permanencia hospitalaria y AVM, disminuyendo significativamente la probabilidad de complicaciones secundarias a éstos.

En base a la bibliografía evaluada concluimos que la AtBE debe ser considerada como tratamiento específico alternativo para el BL grave cuando la BabyBIG® no está disponible. Si bien no hemos encontrado indicación formal del uso de AtBE en lactantes más allá de los 5 días, tampoco hemos hallado evidencia de EA significativos que lo contraindiquen, pudiendo resultar beneficioso el uso de la misma en casos de BL grave confirmado en los que se sospeche la presencia de TB circulante, independientemente del tiempo de evolución.

Para finalizar, se remarca la necesidad de contar con estudios clínicos controlados que demuestren la seguridad y eficacia de AtBE en BL más allá de los 5 días de inicio de los síntomas.

Bibliografía

Arnon SS, Midura TF, Clay SA, Wood RM, Chin

J. 1977. Infant botulism: epidemiological, clinical, and laboratory aspects. *Journal of the American Medical Association.* 237(18):1946-1951.

Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Barlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Hauer J, Layton M, *et al.* 2001. Botulinum Toxin as a Biological Weapon. *Journal of the American Medical Association.* 285(8):1059-1070.

Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. 2006. Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism. *N Engl J Med.* 354(5):462-471.

Black RE, Gunn RA. 1980. Hypersensitivity reactions associated with botulin antitoxin. *The American Journal of Medicine.* 69(4):567-570.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 1998. Botulism in the United States, 1899-1996. Handbook for Epidemiologists, Clinicians and Laboratory Workers. Atlanta (GA).

Cortés Monroy C, Soza S. 2014. Usos Prácticos De La Toxina Botulínica en Adultos en Medicina Física Y Rehabilitación. *Rev. Med. Clin. Condes.* 25(2):225-236.

Fox CK, Keet CA, Strober JB. 2005. Recent advances in infant botulism. *Pediatric Neurology.* 32(3):149-154.

Griese SE, Kisselburgh HM, Bartenfeld MT, Thomas E, Rao AK, Sobel J, Dziuban EJ. 2017. Pediatric botulism and use of equine botulinum antitoxin in children: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 66(1):S17-29.

Hatheway CH, Snyder JD, Seals JE, Edell TA, Lewis GE Jr. 1984. Antitoxin levels in Botulism Patients Treated with Trivalent Equine Botulism Antitoxin to Toxin Types A, B, and E. *J Infect Dis.* 150(3):407-412.

INDEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina). 2010. Cuadros estadísticos. Censo 2010, Población por sexo e índice de masculinidad, superficie censada y densidad, según provincia. [Internet].

[Citado el 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-18-77>

Jang HG, Jang J, Jung HJ, Jung DE. 2020. The First Reported Case of Infant Botulism in Korea: Treatable Infantile Neuromuscular Disease. *Journal of Korean Medical Science*. 35(14):e93.

Jong L, Fernández R. 2012. Botulismo del lactante en Mendoza: transmisión y factores de riesgo. Publicado en la Plataforma de información para políticas públicas de la Universidad Nacional de Cuyo. [Internet]. [Citado el 15 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.politicaspUBLICAS.uncu.edu.ar/articulo/botulismo-del-lactante-en-mendoza-transmision-y-factores-de-riesgo#:~:text=En%20el%20mecanismo%20de%20transmisi%C3%B3n,de%20esporas%20para%20la%20transmisi%C3%B3n>.

Lentini E, Fernández RA, Arenas GN. 1986. Botulismo del lactante. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 8(6):351-354.

Martín de Santos MR, Herrera Marteache A, Lorente Toledano F, Martínez López A, Ortega Hernández-Agero T, Alonso Andicoberry C. 2011. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el botulismo infantil. *Revista del Comité Científico de la AESAN*. 14:9-26.

Ministerio de Salud. 2012. Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Botulismo del Lactante. 1°Ed. Buenos Aires, Argentina.

Ministerio de salud de la República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica número 203 – SE 03. 2014. [Citado el 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n203-se3-11022014>.

Ministerio de salud de la República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica número 244 – SE 04. 2015. [Citado el 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n244-se4-03022015>.

Ministerio de salud de la República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica número 296 – SE 05. 2016. [Citado el 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n296-se05-11022016>.

Ministerio de salud de la República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica número 345 – SE 04. 2017. [Citado el 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n345-se4-02022017>.

Ministerio de salud de la República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica número 397 – SE 05. 2018. [Citado el 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n397-se05-05022018>.

Ministerio de salud de la República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica número 439 – SE 06. 2019. [Citado el 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n439-se6-15022019>.

Ministerio de salud de la República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica número 481 – SE 02. 2020. [Citado el 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n485-se06-2020>.

Ministerio de salud de la República Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica número 582 – SE 52. 2021. [Citado el 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n582-se52-2021>.

Nelson L, Howland MA, Lewin N, Smith S, Goldfrank L, Hoffman R. 2019. 38: Botulism. En: McGraw Hill education. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th Edition. p. 574-585.

O'Horo JC, Harper EP, El Rafei A, Ali R, DeSimone DC, Sakusic A, Abu Saleh OM, Marcellin JR, Tan EM, Rao AK, *et al.* 2018. Efficacy of Antitoxin Therapy in Treating Patients with Foodborne Botulism: A Systematic Review and Meta-analysis of Cases, 1923–2016. *Clin Infect Dis*. 66(1):S43–S56.

Peruffo MV, Malvaso R, Maffía S, Azrak MA, Fernández Z. 2014. Botulismo del Lactante. Presentación de 3 casos y revisión bibliográfica. *Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires*. 56(255):171-176.

Puig de Centorbi ON, Calleri de Milán MC. 1984. Botulismo del lactante. *Arch Arg Pediatr*. 82(3):221-223.

Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. 2021. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports. 70(2):1-30.

Rosow LK, Strober JB. 2015. Infant botulism:

review and clinical update. *Pediatric neurology*. 52(5):487-492.

Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, Hargrett NT, Blake PA. 1984. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *The American Journal of Medicine*. 76(5):794-798.

Vanella de Cuetos E, Fernandez RA, Bianco MI, Sartori OJ, Piovano ML, Lúquez C, de Jong LI. 2011. Equine botulinum antitoxin for the treatment of infant botulism. *Clinical and vaccine immunology*. 18(11):1845-1849.

miológica del Botulismo del Lactante. 1°Ed. Buenos Aires, Argentina. salud.gob.ar/recurso/boletin-integrado-de-