

## ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR NEUROTOXINAS

*El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo de los Dres. Jorge A. San Juan, Oscar A. Villar, Héctor M. Perelmutter, Roberto L. Gonzalez, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

### TETANOS

#### ETIOLOGÍA

El agente etiológico del tétanos es el *Clostridium tetanii*, bacilo Gram positivo esporulado, anaerobio estricto.

El *Clostridium tetanii* está distribuido en forma universal en todos los suelos. La bacteria presenta dos fases: una de resistencia, esporulada, en el medio ambiente y otra infectante o vegetativa. El pasaje de una forma a otra está condicionado por la disminución del potencial redox en el medio en que se encuentra la espora, siendo dicho descenso un hecho fundamental que permite el pasaje a la forma vegetativa, única productora de la toxina.

#### EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo se denuncian alrededor de 1.000.000 de casos de tétanos por año, lo que es indicativo de la persistencia de esta grave enfermedad. Paradójicamente, hace más de 100 años que fue descripta la eficacia absoluta de la vacunación para su prevención, pese a lo cual, aún en la actualidad, el número de casos es elevado.

Muchos autores consideran que el tétanos es “una enfermedad inexcusable en los países occidentales, completamente prevenible por la inmunización de rutina en los niños y la revacunación en los adultos”.

#### PUERTA DE ENTRADA

El *Clostridium tetanii* penetra en el 65% de los casos por heridas cutáneo-mucosas, la mayoría de las cuales son de poca envergadura, al punto que en general no son jerarquizadas por el paciente, quien no requiere atención médica. De tal forma, la herida y su contaminación quedan libradas a la evolución natural. Los esporos pueden sobrevivir en el organismo meses o años y causar enfermedad en forma tardía, luego que un trauma menor cambia las condiciones locales.

Otras puertas de entrada, consideradas de alto riesgo, incluyen las quemaduras, las heridas quirúrgicas, las lesiones en los traumatizados, las maniobras abortivas, las inyecciones

intramusculares, las inyecciones en adictos intravenosos y las heridas del cordón umbilical. Estas lesiones se consideran de alto riesgo por cuanto en general producen formas más graves de enfermedad, con una elevada mortalidad.

## FISIOPATOLOGÍA

La bacteria, en su forma vegetativa, produce una toxina que es la responsable de la enfermedad. La toxina tetánica está constituida por dos unidades, la tetanoespasmina, verdadera toxina tetánica responsable de la sintomatología, y la tetanolisina, con actividad de hemolisina, y de la cual se desconoce su rol en la enfermedad.

La tetanoespasmina entra al sistema nervioso central desde el sitio de inoculación a través de la unión neuromuscular de una neurona motora alfa. La toxina también se puede difundir por vía hematogena desde el sitio inicial de producción hacia otras uniones mioneurales a través del organismo. Una vez en el interior de la fibra nerviosa, avanza por transporte axonal retrógrado a una velocidad de 75-250 mm/día hacia el cuerpo celular de la motoneurona dentro de la médula espinal y el tronco encefálico. Dependiendo de la longitud del nervio, este proceso toma entre dos y 14 días.

En el sistema nervioso central, la toxina difunde en los espacios extracelulares y pasa transinápticamente a otras neuronas, en particular las neuronas presinápticas inhibitorias. La toxina previene la liberación de los neurotransmisores inhibitorios glicina y GABA desde estas neuronas. Con la interrupción de los impulsos inhibitorios, aumenta el potencial de acción de reposo de la neurona motora, resultando en contracción muscular y rigidez, evidenciados por la contracción simultánea y sostenida de los músculos agonistas y antagonistas, característico del tétanos (espasmo tetánico). La tetanoespasmina también puede producir, en el tétanos severo, una contracción muscular espontánea en ausencia de un potencial de acción nervioso aferente.

La tetanoespasmina también tiene un efecto desinhibitorio sobre el sistema nervioso autónomo. El estado hipersimpático más comúnmente observado es causado por la pérdida del control inhibitorio de la secreción de catecolaminas por la médula adrenal a nivel espinal.

El efecto de la toxina parece ser permanente. La recuperación requiere de la eliminación de la terminación nerviosa y la formación de una nueva sinapsis, proceso que en general toma cuatro semanas.

## CUADRO CLÍNICO Y CLASIFICACIÓN

La clasificación del tétanos se establece en base al tiempo de presentación de los síntomas en relación al momento probable de la inoculación, y a la progresión de la sintomatología (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del tétanos.

Contracturas clónicas			Presencia	Intensidad	Aparición	Frecuencia
Forma clínica	Período de incubación	Período de generalización				
SUBAGUDO	12 o más días	Más de 48 hs.	No	-	-	-
AGUDO	6-11 días	24-48 horas	Sí	+ y ++	Espontánea o provocada	Baja
SOBRE-AGUDO	1 a 5 días	Menos de 24 horas	Sí	++ y +++	Espontánea o provocada	Alta

El *tétanos subagudo* presenta un período de incubación de 12 o más días desde el momento de la lesión hasta la aparición del trismus, que constituye la primera manifestación clínica. Habitualmente tiene un período de generalización de alrededor de 48 horas o más. Este período de generalización es el que transcurre desde la presencia del trismus hasta la aparición de contracturas en otros grupos musculares. En general, estos pacientes no suelen tener contracturas clónicas espontáneamente ni ante la estimulación. En algunos casos, éstas son muy aisladas y fácilmente controlables.

El *tétanos agudo* presenta un período de incubación que oscila entre seis y 11 días. El proceso de generalización se lleva a cabo entre 24 y 48 horas, existiendo habitualmente contracturas clónicas espontáneas o desencadenadas por la estimulación.

El *tétanos sobreagudo* presenta un período de incubación corto, que oscila entre uno y cinco días. Generalmente transcurren menos de 24 horas entre el trismus y la generalización. Esta forma presenta una elevada frecuencia de contracturas clónicas, muchas veces espontáneas. La presencia de contracturas subintrales y de opistótonos es característica de esta forma clínica.

Además de esta clasificación basada en el carácter evolutivo y la gravedad del proceso, también se han descrito en el tétanos dos formas clínicas en función de su extensión, conocidas como forma localizada y forma generalizada. Por último, existe una forma que afecta al neonato, el *tétanos neonatorum*.

La *forma localizada* es aquella que se manifiesta en un grupo muscular definido y que no compromete al resto del organismo. Esta forma es característica de los pacientes con vacunación previa incompleta, lo cual permite limitar la enfermedad. El trismus, consecuencia de la contractura de los músculos maseteros, puede o no estar presente, no siendo frecuente. Las formas localizadas pueden afectar la cabeza, dando origen a la forma cefálica, y los miembros.

El tétanos cefálico generalmente está relacionado con lesiones localizadas en la región de la cara o con una otitis media crónica, y se suele manifestar por el compromiso de alguno de los nervios craneales, incluyendo el III, IV, VII, IX, X y XII. El par más frecuentemente afectado es el facial (VII). Rara vez se afectan los músculos extraoculares, produciendo el tétanos oftalmopléjico. La forma de afectación de los miembros se limita a solo un miembro, en general en relación con una lesión distal. Las formas localizadas en general son de buen pronóstico, no requiriendo más que medidas de sostén y observación.

El *tétanos generalizado* es la forma más grave, presentando una elevada incidencia de complicaciones y un largo período de internación. La forma característica de comienzo de la enfermedad es la aparición del trismus. El trismus es el resultado de la contractura sostenida de la musculatura facial y del cuello, es irreductible y da origen a la característica risa sardónica. La irreductibilidad, la aparición en forma espontánea y la ausencia de dolor permiten diferenciar el trismus del tétanos del producido por otras patologías.

Otro hallazgo clínico frecuente y de gran importancia por su gravedad es el espasmo laríngeo. El mismo es el resultado de la contractura de la musculatura laríngea, y puede conducir a la muerte por asfixia. Puede aparecer en forma brusca, y es característico del tétanos. La risa sardónica, de rara observación, es el resultado de la contracción sostenida y la rigidez de los músculos faciales.

En la forma más grave del compromiso generalizado, el paciente se presenta en opistótonos, con contractura clónica en flexión de los miembros superiores y en extensión de los inferiores, asociado a contractura de la musculatura paravertebral. En ocasiones el proceso es subintrante, con una repetición secuencial del proceso de contracción.

En el tétanos generalizado puede aparecer un síndrome hiperadrenérgico caracterizado por la presencia de hipertensión lábil, taquicardia, taquipnea, fiebre, vasoconstricción periférica, sudoración profusa y arritmias cardíacas. Es producido por el aumento de la secreción de catecolaminas, lo que hace que el proceso pueda simular un feocromocitoma. Estas manifestaciones vegetativas pueden poner en riesgo la vida del paciente. La muerte súbita puede ser el efecto terminal de estos episodios. Las manifestaciones parasimpáticas de la disfunción autonómica, tales como la bradicardia y la hipotensión, pueden ocurrir, pero son raras.

El *tétanos neonatorum* ocurre habitualmente en países en desarrollo, donde se carece de programas de vacunación y donde existen pobres condiciones de control obstétrico. El mismo se asocia con la contaminación del cordón umbilical en el nacimiento, en madres no vacunadas o inadecuadamente vacunadas. El proceso comúnmente se produce dentro de los diez días del nacimiento y en general cuando se reconoce ya se ha generalizado. Se manifiesta por debilidad generalizada, incapacidad de succionar e irritabilidad. Con la progresión de la enfermedad el neonato presenta rigidez con espasmos intermitentes, resultando en la característica postura en opistótonos. El *tétanos neonatorum* tiene un mal pronóstico, aun en los sobrevivientes, ya que comúnmente se complica con retardo de crecimiento y mental.

En la División Terapia Intensiva del Hospital Muñiz de Buenos Aires se asistieron, entre los años 1979 y 1997, 574 pacientes con tétanos, de los cuales 568 (98,9 %) presentaron la forma generalizada, y solamente 6 (1,1 %), la forma localizada de la enfermedad. De los pacientes con tétanos generalizado, 237 presentaron la forma sobreaguda, 166 la forma aguda y 165 la forma subaguda. Hubo 4 tétanos exclusivamente cefálicos y 2 con afectación de los miembros.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del tétanos es clínico, basado en la historia y en el examen físico. El *Clostridium* se puede recuperar de la herida en menos del 30% de los casos, pero aun así, el hallazgo del microorganismo no prueba el diagnóstico, ya que el mismo puede ser parte de la flora de las heridas. Una historia de adecuada inmunización, o un nivel de anticuerpos séricos de más de 0,01 UI/ml hacen el diagnóstico muy improbable.

Es habitual que el tétanos se inicie con el trismus, el cual puede persistir horas o días como manifestación única. En estos casos es necesario establecer el diagnóstico diferencial con múltiples otras patologías, que incluyen los flemones de la cavidad oral o de los espacios periorales, la artritis de la articulación temporomandibular, los traumatismos de la cara o la intoxicación por metoclopramida. Como ya se destacó, el trismus del tétanos se caracteriza por ser irreductible, aparecer en forma espontánea y ser indoloro.

Cuando el paciente se presenta con una forma generalizada, es necesario establecer el diagnóstico diferencial con muchos otros procesos patológicos, incluyendo episodios de histeria, crisis de tetania por hipocalcemia, rabia, abdomen agudo, meningoencefalitis, parálisis facial, etc. Cada uno de estos procesos presenta antecedentes y características clínicas particulares. Como datos distintivos que ayudan a establecer el diagnóstico de tétanos se debe recordar que ésta es una enfermedad que cursa sin fiebre, excepto que existan infecciones agregadas o un gran componente vegetativo; y que el paciente está lucido durante el padecimiento.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones respiratorias, tales como neumonía, neumotórax, embolismo pulmonar y atelectasias, son causas comunes de morbilidad en los pacientes con tétanos. La insuficiencia respiratoria aguda se produce precozmente en el curso de la enfermedad. En efecto, la insuficiencia respiratoria fue la causa principal de muerte en pacientes con tétanos antes del uso de los agentes bloqueantes neuromusculares y la ventilación mecánica. La lesión hipóxica del sistema nervioso central es una consecuencia potencialmente grave de la falla respiratoria.

En la actualidad, el fallo hemodinámico producido por la inestabilidad autonómica y las infecciones nosocomiales son las causas mayores de mortalidad en los pacientes que son manejados en terapia intensiva. El paro cardíaco imprevisto, causado por hiperactividad adrenérgica, es una complicación relativamente frecuente. Los ancianos tienen un alto riesgo de presentar infarto de miocardio debido a la combinación de aterosclerosis e hiperactividad autonómica.

Los espasmos musculares del tétanos pueden asociarse con rabdomiólisis, que resulta en hipercalemia y fallo renal agudo. Los espasmos musculares pueden ser tan severos que pueden producir fracturas vertebrales, en particulares en ancianos con osteoporosis preexistente.

Las complicaciones gastrointestinales pueden incluir ileo y úlceras gástricas. La hemorragia digestiva por erosiones gástricas es frecuente, por lo que estos enfermos deben recibir profilaxis adecuada.

## PROFILAXIS

El uso difundido de la profilaxis ha resultado en una declinación significativa de la incidencia de esta enfermedad. Se recomienda que la inmunización primaria sea iniciada durante la infancia con la inyección intramuscular de DTaP a los dos, cuatro, seis y 15 meses de edad, con un refuerzo a los 4-6 años. Se deben realizar refuerzos adicionales con toxoide tetánico cada 10 años, después de la última dosis. En adultos y niños de más de siete años, la primera vacunación se debe realizar con toxoide tetánico intramuscular. La segunda dosis se administrará cuatro a ocho semanas después, y la tercera dosis seis a 12 meses después de la segunda dosis.

En todo paciente con una lesión traumática es imperativo efectuar una adecuada profilaxis antitetánica, siguiendo el esquema propuesto en el Programa Nacional de Vacunación -2003- (Tabla 2). El mismo se basa en el tipo de herida y las características de la inmunización previa.

Tabla 2. Esquema recomendado según el tipo de herida y antecedentes de vacunación.

Historia de vacunación	Herida limpia		Otras heridas	
	TT o dT*	Ig. específica	TT o dT*	Ig. específica
Esquema básico incompleto (menos de tres dosis) o esquema desconocido**	Si	No	Si	Si
Esquema básico completo (tres dosis o más) **	No***	No	No****	No

\* En niños >7 años, adolescentes y adultos: antitetánica o preferiblemente doble adultos

En niños <7 años: DTP, cuádruple, quintuple o séxtuple

\*\* Esquema básico (tres dosis y refuerzo cada 10 años)

\*\*\* Se debe administrar si la última dosis se administró hace más de 10 años

\*\*\*\* Se debe administrar si la última dosis se administró hace más de 5 años

## PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad puede ser prolongado, uno o dos meses o aún más. Los espasmos habitualmente disminuyen luego de 14 días y se resuelven en las próximas semanas. Puede persistir la rigidez por períodos prolongados, pero la recuperación completa es de regla en los casos no complicados.

Es frecuente que estos pacientes presenten diversos tipos de complicaciones. En la serie del Hospital Muñiz de Buenos Aires, sobre 447 pacientes evaluados, se reconocieron

complicaciones infecciosas en 335 (75%), de las cuales la neumonía nosocomial fue la más frecuente, afectando a 208 pacientes (62%), seguida por sepsis sistémica, infección por catéter e infección urinaria. Las complicaciones no infecciosas afectaron a 112 pacientes, incluyendo arritmias cardíacas (62), síndrome hiperadrenérgico (28), síndrome de distress respiratorio del adulto (20) e infarto agudo de miocardio (2). Muchas de estas complicaciones pueden ser evitadas con el empleo de adecuadas medidas de control de infecciones, administración de anticoagulantes, profilaxis de úlceras por decúbito, profilaxis de sangrado digestivo, etcétera.

En la División de Terapia Intensiva del Hospital Muñiz de Buenos Aires se asistieron, entre los años 1979 y 1997, 574 pacientes con diagnóstico de tétanos. La mortalidad global fue del 51%.

## TRATAMIENTO

Los pacientes con tétanos deben recibir asistencia médica en una Unidad de Terapia Intensiva con entrenamiento en pacientes con patología neuromuscular. Si bien esta enfermedad tiene un tratamiento específico, la evolución y el pronóstico están signados por la insuficiencia respiratoria, los trastornos vegetativos y las posibles complicaciones. Trujillo y colaboradores comprobaron que la asistencia de los pacientes con tétanos en UTI disminuye la mortalidad del 44% al 15%.

Los objetivos del tratamiento del tétanos incluyen seis ítems principales: 1) estabilización de la vía aérea y de la ventilación, 2) control de los espasmos musculares, 3) neutralización de la toxina libre, 4) erradicación de la fuente de producción de toxina, 5) control de la inestabilidad autonómica, y 6) cuidado de soporte general.

Como en cualquier paciente crítico, la evaluación de la vía aérea y de la ventilación debe ser la primera prioridad. En las formas agudas y sobreagudas de la enfermedad, es habitual que se requiera asistencia respiratoria mecánica. La misma se puede proveer por intubación orotraqueal o por traqueostomía, siendo preferible en esta patología la última por la presencia habitual de trismus. La técnica de asistencia respiratoria no difiere de la indicada para otras enfermedades neuromusculares.

El tratamiento sintomático está destinado a combatir las contracturas musculares y en caso necesario, a realizar apoyo de la ventilación. Para disminuir el riesgo de precipitar espasmos, la habitación del paciente debe estar tan quieta y oscura como sea posible, y las manipulaciones deben ser minimizadas, incluyendo la eliminación de los procedimientos de rutina innecesarios. Las benzodiazepinas son las drogas principales para el tratamiento de los espasmos musculares y la rigidez. Tienen la ventaja de proveer efectos sedantes, amnésicos y ansiolíticos. Ejercen sus efectos sobre el sistema GABA-érgico, aumentando la afinidad y eficacia del receptor sobre sus ligandos. Estos pacientes en general requieren dosis elevadas para lograr el control de los espasmos. Las drogas utilizadas fueron el diazepam y el loracepan, y en la actualidad el midazolam, que es soluble en agua y no requiere solvente. Debido a su vida media corta, el midazolam debe ser administrado por infusión continua.

En pacientes con formas graves, y en presencia de manifestaciones vegetativas, se puede recurrir a la asociación de clorpromacina, prometacina y morfina. Si es necesario relajar al paciente para adaptarlo a la asistencia respiratoria mecánica, se utilizarán los agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, como el bromuro de pancuronio o el vecuronio. El vecuronio tiene la ventaja de tener efectos cardiovasculares mínimos así como su rápido comienzo de acción y rápida reversión de la parálisis luego de la discontinuación.

El tratamiento específico está basado en la administración de la gammaglobulina antitetánica. La misma debe administrarse en forma precoz, apenas se sospecha el diagnóstico. Ello es debido a que no tiene acceso al parénquima nervioso, y una vez que la toxina accede a la neurona no es posible lograr su neutralización. Por ello, el objetivo terapéutico es lograr neutralizar la mayor cantidad de tetanoespasmina antes de que se fije en forma irreversible a las células neurales.

La gammaglobulina se administra por vía intravenosa: 10.000 UI en dosis única al ingreso. En la actualidad se dispone de una gammaglobulina con una adecuada farmacocinética para ser administrada por vía intrarraquídea, por lo que se recomienda administrar 9.000 UI por vía intravenosa y 1.000 UI en forma intrarraquídea. Si la puerta de entrada es de magnitud y se va a realizar una limpieza quirúrgica, es recomendable administrar 1.000 UI de gammaglobulina en forma local previamente a la cirugía, a fin de bloquear la mayor cantidad de toxina y evitar de este modo su ingreso a la circulación durante la remoción de los tejidos.

También es necesaria la inmunización activa con toxoide tetánico debido a que la enfermedad no confiere inmunidad. La inmunización activa no tiene influencia sobre el manejo agudo del tétanos debido a que el efecto no es inmediato.

El tratamiento antiinfeccioso destinado a destruir al *Clostridium tetanii* se realizó hasta hace pocos años con penicilina, pero en la actualidad se ha reemplazado por el metronidazol, ya que se comprobó que aquélla tiene efecto antigabaérgico, pudiendo agravar la sintomatología. El metronidazol se administra en dosis de 2 gramos IV por día, durante 10 días. Si existe una infección mixta de la herida quirúrgica, se puede agregar una cefalosporina. Si existe una puerta de entrada evidente se recomienda su exploración, con resección de los tejidos necrosados.

No existe una droga o combinación de drogas suficientemente seguras para controlar las manifestaciones cardiovasculares de inestabilidad autonómica. Los agentes  $\beta$  bloqueantes se han asociado con un aumento del riesgo de muerte súbita. El control de la hiperactividad simpática es mejor logrado con el uso de agentes que tienen efectos bloqueantes  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, tales como el labetalol. El bloqueo ganglionar se ha utilizado con éxito variado. Se ha conseguido un control satisfactorio con el uso de sulfato de magnesio. Recientemente, el empleo de la anestesia espinal continua ha sido recomendado para controlar los fenómenos disautonómicos. Si se decide su empleo, se puede regular el tono vascular con catecolaminas.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Abrahamian F.: Tetanus: an update on an ancient disease. Infect Dis Clin Pract 9:228-2000  
Ahmadsyah I., Salim A.: Treatment of tetanus. An open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. Br Med J 291:648-1985

- Bleck T.: Clostridium tetanii. En Mandell G., Bennett J., Dolin R. (Edit.): Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, - Philadelphia 4ª. Edit, 1995
- Furste W.: Tetanos. Ed. Lerner. - Bogotá 1974
- Goulon M., Grousbuis S.: Tetanos. Encyclopedie Medico Chirurgicale. 8038, G10-1974
- Gupta P., Kapoor R., Goyal S.: Intrathecal human tetanus immunoglobulin in early tetanus. Lancet 2:439-1980
- Gustillo R.: Management of open fractures. En Gustillo R.: Orthopaedic infections: diagnosis and treatment. Saunders Co., Philadelphia, 1989
- Hatheway C.: Toxigenic Clostridia. Clin Microbiol Rev 3:66-1990
- Kefer M.: Tetanus. Amer J Emerg Med 10:445-1992
- Maglio F., y col.: Tratamiento específico del tétanos con gammaglobulina humana antitetánica por vía intravenosa e intrarraquídea. Revista de Patología Infecciosa y Torácica. Hospital F. Muñiz 3:3-1986
- Mc Comb J., Dwyer R.: Tetanus immunization. N Engl J Med 268:857-1969
- Ministerio de Salud y Acción Social Republica Argentina. Programa Nacional de Vacunación 2000. En [www.direpi.vigia.org.ar/](http://www.direpi.vigia.org.ar/) Consultado mayo 2004
- Orenstein W., Wassilak S.: Tetanus in bacterial infections of human. Evan A. and Brachman P.S., 1991
- Rubbo D., Suri J.: Immunization against tetanus. Brit Med J 2:79-1962
- Talan D., Abrahamian F., Moran G.: Tetanus immunity and physician compliance with tetanus prophylaxis practices among emergency department patients presenting with wounds. Ann Emerg Med 43:305-2004
- Third International Conference on Tetanus. Panamerican Health Organization. San Pablo, 1972
- Trujillo M., Castillo A., España J.: Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. Chest 92:63-1987
- Ulberg-Olsson K.: Active immunization against tetanus in man. Z Immuo Forsch 151:191-1976
- Veronesi R.: Enfermedades infecciosas y parasitarias. Ed. El Ateneo, Buenos Aires. 1971
- Weinstein L.: Tetanus. N Eng J Med 289:1293-1973
- Wright D., Lalloo U., Nayiager S.: Autonomic nervous system dysfunction in severe tetanus. Curr Persp Crit Care Med 17:371-1989

## BOTULISMO

### ETIOLOGÍA

El botulismo es una enfermedad neuroparalítica descendente, causada por la acción de una neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum*. Las especies *C.botulinum* consisten en cuatro grupos con diversidad genética que no pueden ser considerados como una especie única excepto por su característica común de producir toxina botulínica. En adición al *C.botulinum*, algunas especies de *Clostridium baratii* y *Clstridium butyricum* tienen la capacidad de producir la misma toxina.

El *Clostridium botulinum* es un germen anaerobio, Gram positivo, que se encuentra en el medio ambiente en forma esporulada. Cuando se cumple una serie de condiciones ambientales, que incluyen temperatura, pH, disminución del potencial redox, humedad y presencia de otros

microorganismos; el germen pasa a la forma vegetativa, única capaz de producir la neurotoxina, la cual se libera cuando se rompe la pared bacteriana.

## PATOGENIA

La neurotoxina botulínica es la sustancia más letal conocida, con una potencia 15.000 a 100.000 veces superior al gas sarin, agente neurotóxico organofosforado utilizado en ataques terroristas. La dosis letal de toxina botulínica para humanos no es conocida, pero puede ser estimada a partir de los estudios en primates. Por extrapolación, la cantidad letal de toxina cristalina tipo A para un hombre de 70 kg es de aproximadamente 0,09-0,15  $\mu\text{g}$  por vía intravenosa o intramuscular, 0,70-0,90  $\mu\text{g}$  inhalatoria, y 70  $\mu\text{g}$  por vía oral. Paradójicamente, la misma se utiliza en forma terapéutica para el tratamiento de ciertos desordenes neuromusculares: estrabismo, blefaroespasmos, espasmo hemifacial, distonía cervical, disfonía espasmódica y acalasia.

La toxina botulínica es un polipéptido simple constituido por una cadena pesada de 100-kd unida por un puente disulfuro simple a una cadena liviana de 50-kd. La cadena liviana es una endopeptidasa que contiene  $\text{Zn}^{++}$  que bloquea las vesículas que contienen acetilcolina, impidiendo su unión con la membrana terminal de la neurona motora, resultando en parálisis muscular flácida. Se han reconocido siete tipos de neurotoxinas, denominadas A, B, C, D, E, F y G, cada una de ellas con características químicas propias. La enfermedad en el humano es producida por las neurotoxinas A, B y E, y se han descrito casos aislados producidos por las neurotoxinas F y G.

Todas las formas de botulismo producen enfermedad a través de una vía común independiente de la manera en la cual la toxina accede al organismo. El torrente circulatorio transporta la toxina hacia las terminales nerviosas colinérgicas periféricas, incluyendo la unión neuromuscular, terminal nerviosa parasimpática postganglional y ganglios periféricos. La toxina es transportada dentro de los nervios, al igual que la toxina tetánica. La liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular es mediada por la unión a un complejo de fusión sináptico, las proteínas SNARE, que permiten que la membrana de la vesícula sináptica que contiene acetilcolina se fusione con la membrana celular neural. Luego de la fusión a la membrana, la acetilcolina es liberada en el espacio sináptico. Cada serotipo de toxina actúa sobre una proteína específica de este complejo. Los serotipos A y E, por ejemplo, inhiben la proteína SNAP-25. Los serotipos B, D, F y G clivan la proteína VAMP/sinaptobrevina. El clivaje de una de las proteínas SNARE por la toxina botulínica inhibe la liberación de acetilcolina desde la terminación nerviosa.

## MECANISMOS DE INFECCIÓN

*Vía digestiva.* La ingesta de la neurotoxina preformada presente en las conservas caseras y alimentos envasados es la forma habitual de adquisición de la enfermedad, dando origen a los brotes epidémicos. Si bien originalmente la enfermedad se asoció con alimentos de origen animal, en la actualidad la mayor parte de los casos son producidos por productos vegetales.

*Vía cutánea.* El botulismo asociado con las lesiones cutáneas se produce cuando las condiciones anaerobias dentro de una herida permiten la germinación de las esporas, la subsecuente multiplicación del organismo, y la producción y absorción de la toxina *in vivo*. Se describió un brote de esta forma clínica en el año 1996 en EE.UU. en mujeres adictas a drogas ilícitas, las cuales las usaban por vía subcutánea, produciéndose una celulitis que precedía al botulismo. Esta forma se denomina *Shooter's Botulism*.

*Botulismo del lactante.* Se trata de una forma particular en la cual las esporas de clostridios productores de toxina botulínica colonizan la luz intestinal en este grupo etario. A partir de allí se libera localmente la neurotoxina, no habiendo podido ser determinado el período de incubación. La mayoría de los casos son el resultado de la deglución de esporas de *C.botulinum* inhaladas. Otra fuente potencial reconocida de esporas es la miel, que probablemente está implicada en el 20 al 60% de los casos de botulismo del lactante.

*Forma intestinal del adulto.* Es una forma similar a la del lactante que se produce por la colonización del tracto digestivo por el *C. botulinicum*, en particular en pacientes inmunocomprometidos, sometidos a cirugía gastroenterológica reciente, terapéutica con antibióticos o portadores de aclorhidria. Se trata de una variedad de muy escasa frecuencia.

*Vía inhalatoria.* Esta es una posibilidad en caso de ataque terrorista. Luego de la Guerra del Golfo Pérsico en 1991, Iraq admitió a los inspectores de las Naciones Unidas haber producido 19.000 litros de toxina botulínica concentrada, de los cuales aproximadamente 10.000 litros estaban destinados a armas militares. Estos 19.000 litros de toxina concentrada constituyen aproximadamente tres veces la cantidad necesaria para matar a toda la población humana actual por inhalación.

## CUADRO CLÍNICO

El botulismo es una parálisis flácida descendente aguda, afebril, que comienza en la musculatura bulbar. No es posible tener botulismo sin parálisis múltiples de los nervios craneales. Las manifestaciones de la enfermedad son similares independientemente del tipo de toxina botulínica. Sin embargo, la extensión y gravedad de la parálisis varían considerablemente entre los pacientes. Algunos presentan afectación mínima mientras que otros pueden estar tan paralizados que parecen estar comatosos y requieren meses de soporte ventilatorio. La rapidez de inicio y la severidad de la parálisis dependen de la cantidad de toxina absorbida en la circulación. La recuperación es el resultado de la formación de nuevos axones motores que reinervan las fibras musculares paralizadas, un proceso que en el adulto puede llevar semanas o meses para completarse.

La rapidez de comienzo y la severidad del botulismo dependen de la velocidad y cantidad de toxina absorbida. Los síntomas del botulismo alimentario pueden comenzar tan pronto como a las dos horas o tan tardíamente como ocho días después de la ingestión de la toxina. En general los casos se presentan entre 12 y 72 horas de la ingesta. El tiempo de comienzo del botulismo por inhalación no se ha descrito debido a los pocos casos conocidos.

La primera manifestación clínica es la visión borrosa (91%), seguida de sequedad de las mucosas (51%), evidenciada por sed y boca pastosa. Luego aparece diplopía (87,8%) y ptosis palpebral (78,7%). En ocasiones se constata midriasis paralítica, en particular cuando la afectación es por la toxina A. En la Tabla 3 se indican los signos clínicos reconocidos en una serie de 33 pacientes asistidos en el Hospital Francisco J. Muñiz en el período 1984-1998. Una característica particular del botulismo es la falta de compromiso de la sensibilidad y del estado de conciencia, lo cual permite el diagnóstico diferencial con otros padecimientos neurológicos.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas del botulismo según la neurotoxina productora (Servicio de UTI, Hospital Francisco J. Muñiz).

	Toxina A	Toxina B	Toxina E
Visión borrosa	20/20 (100%)	7/8 (87,5%)	3/5 (60%)
Diplopia	19/20 (95%)	8/8 (100%)	2/5 (40%)
Midriasis	17/20 (85%)	5/8 (62,5%)	4/5 (80%)
Ptosis palpebral	15/20 (75%)	7/8 (87,5%)	4/5 (80%)

La secuencia evolutiva del botulismo es rápida y progresiva. La progresión clínica incluye, luego del compromiso de los nervios craneales, la de los músculos accesorios de la respiración, pudiendo llegar a la parálisis respiratoria, dificultad para la eliminación de las secreciones traqueobronquiales, dificultad para tragar debido a la sequedad de las mucosas, parálisis de los miembros superiores a predominio proximal, parálisis intestinal y parálisis de los miembros inferiores a predominio proximal.

En adición a la unión neuromuscular, la toxina botulínica afecta la liberación de acetilcolina de los nervios parasimpáticos colinérgicos y de los ganglios autonómicos. El resultado es una serie de signos y síntomas autonómicos: boca seca, constipación, hipotensión postural y retención de orina. El ileo es riesgoso, ya que la retención de los líquidos intestinales permite la absorción continuada de toxina. Las pupilas dilatadas o fijas se observan en la mitad de los casos.

Debido a que el botulismo es una intoxicación, los pacientes permanecen afebriles excepto que hayan adquirido una infección secundaria. La toxina no penetra al parénquima cerebral, de modo que los pacientes no están confundidos ni obnubilados. Sin embargo, pueden aparecer letárgicos y presentar dificultades de comunicación debido a las parálisis bulbares. El botulismo debe ser reconocido por su clásica triada: 1) parálisis flácida simétrica descendente con compromiso bulbar prominente, 2) paciente afebril, y 3) sensorio conservado. La parálisis bulbar puede ser resumida con las 4 D: diplopia, disartria, disfonía y disfagia.

El problema clínico más urgente y grave en los pacientes con sospecha de botulismo es la posibilidad de desarrollo de insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria es la causa de la mayoría de las muertes tempranas por botulismo. Algunos pacientes con botulismo presentan paro

respiratorio inesperado. En conjunto, el 50% de los pacientes con botulismo requieren asistencia respiratoria. El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la necesidad de intubación es un día.

En el 50% de los pacientes se puede hacer evidente un síndrome gastrointestinal, que comienza con náuseas, vómitos, cólicos intestinales y diarrea y sigue con constipación pertinaz, en ausencia de fiebre. Solamente el botulismo producido por contaminación de heridas cutáneas puede presentar fiebre y leucocitosis, lo cual es debido a una sobreinfección bacteriana.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la importancia del tratamiento precoz, el botulismo debe ser diagnosticado en base a la historia clínica y a los hallazgos físicos, antes de que se obtengan los resultados del dosaje de toxina o de los cultivos. El diagnóstico diferencial más problemático es con las enfermedades neuromusculares agudas, en particular el Síndrome de Guillain Barré, específicamente de la variedad Miller-Fisher, caracterizada por el compromiso inicial de los pares craneales; y el Síndrome de Eaton-Lambert. Otros diagnósticos a considerar son la miastenia gravis, accidente cerebrovascular, poliomielitis, encefalitis y toxicidad por aminoglucósidos. En todos estos casos, sin embargo, falta la progresión cefalocaudal característica del botulismo.

Se puede recurrir al diagnóstico de laboratorio, que incluye la determinación de la toxina botulínica en restos de alimentos, por inoculación a ratones lactantes, y la determinación en suero de la neurotoxina. También se ha descrito la determinación en contenido gástrico y en materia fecal. El *Clostridium botulinicum* puede cultivarse en medios adecuados.

Un electromiograma con estimulación nerviosa repetitiva a 20 a 50 Hz puede distinguir entre las distintas causas de parálisis flácida aguda. Los hallazgos característicos del botulismo incluyen velocidad de conducción nerviosa normal, función normal de nervios sensitivos, una patente de potenciales motores de pequeña amplitud, y en forma característica una respuesta incremental a la estimulación repetitiva sólo vista a 50 Hz. El electromiograma puede distinguir el botulismo del síndrome de Guillain-Barré y de la miastenia gravis, pero no del síndrome de Lambert-Eaton.

Ante la amenaza creciente de los atentados con armas biológicas, un problema que se puede presentar es el de un gran grupo de víctimas con parálisis parcial o generalizada. En este caso, cabe el diagnóstico diferencial entre la toxicidad por agentes químicos (agentes neurotóxicos u organofosfatos) y por toxina botulínica (Tabla 4).

Tabla 4.- Diagnóstico diferencial de un grupo poblacional que se presenta con parálisis, sin fiebre.

	<b>Agentes neurotóxicos, organofosfatos</b>	<b>Toxina botulínica</b>
Mecanismo de acción	Inhibición de la acetilcolinesterasa	Inhibición presináptica de la neurotransmisión por acetilcolina
Rutas de adquisición	Inhalatoria y dérmica	Inhalatoria, ingestión y contaminación de heridas
Comienzo de acción	Minutos a horas	12 horas a varios días
Efectos SNC	Agitación, confusión, delirio, convulsiones, y coma	Paciente conciente pero ansioso
Sistema motor (receptores nicotínicos)	Fasciculaciones musculares, dolor, debilidad progresiva hasta la parálisis rígida	Parálisis bulbar (disartria, disfonía, disfagia, diplopía), parálisis muscular flácida descendente
Efectos autonómicos (receptores muscarínicos)	Salivación, lagrimación, incontinencia de orina, diarrea, vómitos	Boca seca, grados variables de síntomas gastrointestinales
Signos respiratorios	Progresión rápida a la insuficiencia respiratoria	Progresión lenta a la insuficiencia respiratoria
Signos oculares	Miosis progresiva	Midriasis, ptosis, parálisis IV y VI par
Signos cardiovasculares	Bradiarritmias	Ninguno
Electromiografía	Conducción nerviosa normal, disminución amplitud a baja frecuencia de estimulación nerviosa repetitiva	Conducción nerviosa normal, aumento de la amplitud a alta frecuencia de estimulación repetitiva
Diagnóstico	Niveles de butirocolinesterasa y eritrocolinesterasa	Ensayo de neutralización, tipificación de toxina
Terapéutica	Atropina, pralidoxima, anticonvulsivantes, antiarritmias, asistencia respiratoria	Antitoxina, ansiolíticos, asistencia respiratoria
Recuperación	Horas a días	Semanas a meses

### **INDICADORES DE SEVERIDAD**

Existen indicadores clínicos y de laboratorio. El indicador clínico más importante de la severidad de la enfermedad es la velocidad de progresión de la misma. En este sentido, se debe investigar el tiempo transcurrido desde la ingestión de la neurotoxina hasta los primeros síntomas, aceptando que cuanto menor sea este tiempo, mayor será la cantidad de neurotoxina ingerida y mayor la gravedad del cuadro. Otro dato de interés es el tiempo transcurrido desde los primeros síntomas hasta el momento en que se hace necesario intubar y asistir la respiración del paciente.

El dato de laboratorio más importante es el referido al tipo de neurotoxina involucrada. La neurotoxina A es la que produce la enfermedad más grave, requiriendo asistencia respiratoria

mecánica en el mayor número de casos. La neurotoxina B produce una enfermedad con un período de incubación más prolongado y presenta una signología exclusivamente de afectación de pares craneanos, llegando al compromiso respiratorio sólo en los casos de ingestas masivas. La neurotoxina E tiene un período de incubación corto, estando relacionada habitualmente con la ingesta de pescado.

La recuperación clínica generalmente se produce en semanas o meses; los estudios de microscopía electrónica sugieren que la recuperación clínica se correlaciona con la formación de nuevas terminales presinápticas y uniones neuromusculares. Antes de la ventilación mecánica y del soporte intensivo más del 60% de los pacientes morían; en la actualidad, la mortalidad afecta del 5 al 10% de los casos. La muerte precoz es el resultado de un fracaso en el reconocimiento de la enfermedad, mientras que las muertes luego de las dos semanas resultan de las complicaciones de la asistencia ventilatoria mecánica.

## PREVENCIÓN

La toxina botulínica en solución es incolora, inodora y por lo conocido, insípida. La toxina es inactivada por el calor ( $\geq 85^{\circ}\text{C}$  por 5 minutos). El botulismo alimenticio es transmitido por alimentos no cocidos, o no cocidos adecuadamente. Prácticamente cualquier tipo de alimento se ha asociado con brotes de botulismo.

En el verano de 1998 se vacunaron a soldados de EE.UU. que se encontraban en operaciones en el Golfo Pérsico, con una vacuna preparada por el CDC y aprobada por la FDA. El tiempo necesario para lograr inmunidad hace necesario que la vacunación se realice meses antes de la exposición, y se admite que la vacuna no provee inmunidad permanente.

## TRATAMIENTO

Los brotes de botulismo constituyen una emergencia de salud pública que requieren un rápido reconocimiento a fin de prevenir casos adicionales y de tratar eficazmente a los pacientes. Los individuos con sospecha clínica de botulismo deben ser asistidos en terapia intensiva, debido a la rápida progresión de la enfermedad, que puede producir compromiso respiratorio, con el consiguiente requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, la cual habitualmente se debe mantener de dos a ocho semanas.

La primera medida es la eliminación de la neurotoxina y de la bacteria del tubo digestivo. Para ello, se procederá al lavado gástrico si la ingesta se llevó a cabo hasta 12 horas antes de la consulta, y enemas hasta las 36 horas después de la ingesta. Se deben evitar los agentes catárticos que contienen magnesio, por el riesgo potencial de elevar los niveles séricos del catión, lo cual puede potenciar la acción de la toxina.

En presencia de heridas que permitan sospechar una forma de adquisición cutánea, se procederá al debridamiento de las mismas y a la administración de antibióticos con espectro

antianaeróbico. Los aminoglucósidos y la clindamicina están contraindicados debido a su capacidad de exacerbar el bloqueo neuromuscular.

El tratamiento electivo del botulismo es la administración en forma precoz, antes de las 24 horas del comienzo de los síntomas, de la antitoxina heteróloga trivalente. Los productos existentes en el mercado son:

- a. Suero antibotulínico específico anti A, en ampollas de 20 ml que contiene 10.000 Unidades (Instituto Butantan de Brasil).
- b. Suero antibotulínico trivalente Behring (Anti A, B y E), en frasco ampolla de 250 ml que contiene 7.500 UI/ml de anti A, 5.500 UI/ml de anti B y 50 UI/ml de anti E (Alemania).
- c. Suero antibotulínico trivalente Connaught (Anti A, B y E), en frasco ampolla que contiene 7.500 UI/ml de anti A, 5.500 UI de anti B y 8.500 UI/ml de anti E (Canadá).
- d. Suero antibotulínico bivalente Connaught (Anti A, B), en frasco ampolla que contiene 7.500 UI/ml de anti A y 5.500 UI/ml de anti B (Canadá).
- e. Suero antibotulínico trivalente (Anti A, B y E), en frasco ampolla de 10 ml que contiene 5.000 UI/ml de anti A, 5.000 UI/ml de anti B y 1.000 UI de anti E (Checoslovaquia).

Si se administra precozmente durante el curso de la disfunción neurológica, la antitoxina es efectiva para prevenir la progresión de la enfermedad y para acortar la duración de la asistencia ventilatoria en los casos severos de botulismo.

## BIBLIOGRAFIA

Allende D., Aguilera N.: Botulismo del lactante. Presentación de 20 formas clínicas graves. *Reseñas de Infectología y Vacunas*. Vol 1, N°2, Mayo 1998

Arnon S., Schechter R., Inglesby T., for the Working Group on Civilian Biodefense: Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 285:1059-2001

Buchman A., Conella C., Stebbins G.: Quantitative electromyographic analysis of changes in muscle activity following botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* 16:205-1993

Centers for Disease Control and Prevention: Botulism in The United States, 1899-1996 – Handbook for epidemiologists, clinicians, and laboratory workers. U.S.Department of Health and Human Services, Atlanta 1998

Cicarelli A., Gimenez D.: Clinical and epidemiological aspects of botulism in Argentina. En Lewis J. (Edit.) *Biomedical Aspects of Botulism*. Academic Press, New York 1981

Cicarelli A., Gimenez D., Fernandez R.: Human botulism in Argentina. *Com Biol (Bs. As.)* 1:479-1983

- Cherington M.: Electrophysiologic methods as and aid in diagnosis of botulism: a review. *Muscle and Nerve* 5:528-1982
- Cherington M.: Botulism. *Semin Neurology* 10:27-1990
- Donadio J., Gangarosa E., Faich G.: Diagnosis and treatment of botulism. *J Infect Dis* 124:108-1971
- Hughes J., Blumenthal J., Merson J.: Clinical features of type A and type B botulism. *Ann Intern Med* 95:442-1981
- Karwa M., Bronzert P., Kvetan V.: Bioterrorism and critical care. *Crit Care Clin* 19:279-2003
- Mann J., Hatheway C., Gardiner T.: Laboratory diagnosis in a large outbreak of type A botulism. Confirmation of the value of copro examination. *Am J Epidemiol* 115:605-1982
- Midura T., Arnon S.: Infant botulism: identification of *Clostridium botulinum* and its toxin in faeces. *Lancet* 2:934-1976
- Nafissi S., Pourmand R.: Current concepts in botulism: clinical and electrophysiological aspects. *J Clin Neuromuscular Dis* 4:139-2003
- Pickett J., Berg B., Chaplin E.: Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med* 295:770-1976
- San Juan J.: Botulismo, período 1984-1998. *Anaerobe Society of the Américas. Congreso sobre Bacterias Anaerobias e Infecciones por Anaerobios. Buenos Aires, Argentina 1998*
- Shapiro R., Hatheway C., Becher J.: Botulism surveillance and emergency response. *JAMA*, 278, N°5-1997
- Shapiro R., Hatheway C., Swerdlow D.: Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 129:221-1998
- Simpson L.: *Clostridium botulinum*: Characteristics and occurrence. *Rev Infect Dis* 1:673-1979
- Sugiyama H.: *Clostridium botulinum* neurotoxin. *Microbiol Rev* 44:419-1980
- Villar R., Shapiro R., Farace M.: Outbreak of type A botulism and development of a botulism surveillance and antitoxin release system in Argentina. *JAMA* 281, N° 14, 1999
- Werner S., Passaro D., Megge E.: Shooter's Botulism. Epidemic wound botulism in California. 36<sup>th</sup> ICAAC American Society for Microbiology. New Orleans, 1996
- Woodruff B., Griffin P., Croskey M.: Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin Types A, B, and E in the United States, 1975-1988. *J Infect Dis* 166:1281-1992