

Botulismo: diagnóstico, tratamiento y profilaxis

Dr. José Uberos Fernández

Profesor Titular de Universidad acreditado.

Universidad de Granada

Ultima revisión: 31 de julio de 2013

El botulismo es una enfermedad potencialmente letal donde el diagnóstico rápido es esencial, en los últimos tiempos se han desarrollado diversos test diagnósticos que se enumeran seguidamente.

Si nos centramos en las propiedades de la toxina C. botulinum puede ser dividido en 7 tipos (A - G). Si nos centramos en las propiedades genóticas y fenotípicas C. botulinum puede ser dividido en 4 grupos (I - IV). Salvo excepciones, los grupos I y II causan botulismo en humanos, el grupo III se asocia con botulismo en animales, el grupo IV no se ha asociado con enfermedad. Las cepas del grupo I producen toxina botulínica A, B o F; las cepas del grupo II producen toxina B, E o F. En lo que respecta al ambiente en que habitan habitualmente C. botulinum de grupo I se aísla en ambiente terrestre; en tanto C. botulinum grupo II se aísla en ambiente acuático del hemisferio norte. Las neurotoxinas del botulismo son proteínas de 150 kDa con actividad neuropeptidasa. La molécula de neurotoxina consta de dos subunidades, una cadena de 100 kDa, responsable de la unión y transporte de neurotoxina a través de la membrana sináptica y receptores específicos; y una cadena de 50 kDa que se une a las proteínas relacionadas con las vesículas de acetilcolina bloqueando su fusión con la membrana presináptica. La inhibición de la liberación del neurotransmisor causa parálisis en el músculo correspondiente.

En su forma típica el botulismo origina una parálisis flácida descendente tras la ingestión de alimentos que contienen la neurotoxina preformada; sin embargo en la forma infantil la germinación de las esporas y la formación de la toxina se origina in vivo en el tracto gastrointestinal del lactante favorecido por el escaso desarrollo de la flora gastrointestinal normal. Esta forma de presentación es la habitual en lactantes de pocos meses de edad en relación con una ingestión documentada de miel que podría servir de vehículo a las esporas de Clostridium botulinum; sin embargo, se han descrito afectaciones a edades tan precoces como 17 días de vida (1).

La puerta de entrada de la toxina botulínica puede ser la mucosa gastrointestinal, conjuntivas o epitelio respiratorio. Las primeras manifestaciones tras la ingestión del alimento contaminado incluyen náuseas, vómitos y estreñimiento. Las manifestaciones clínicas de todas las formas de botulismo incluyen parálisis de los músculos craneales, con diplopia y midriasis, disartria, disfagia, boca seca, parálisis facial y ptosis. La muerte ocurre por afectación de la musculatura respiratoria. La recuperación ocurre tras varias semanas, periodo en el que se regeneran las terminaciones nerviosas afectadas.

El diagnóstico diferencial debería realizarse con las siguientes entidades: S. de Guillain-Barré, S. de Miller-Fisher, intoxicación química o estafilocócica.

M. Lindstrom y cols. (2); realizan una revisión amplia de las diferentes técnicas utilizadas en su diagnóstico. El diagnóstico del botulismo puede realizarse con la identificación de C. botulinum en heces, independientemente de que pueda

identificarse o no la toxina en sangre. La detección de la neurotoxina botulínica en sangre puede hacerse por diversas técnicas. La Tabla que se reproduce a continuación, tomada de la publicación original de M. Lindstrom y H. Korkeala, reproduce el tiempo de latencia entre la solicitud de la prueba y la confirmación diagnóstica.

TABLE 2. Diagnostic assays applied in the detection of botulinum neurotoxins

Assay	Time to perform	Type of toxins	Detection limit	Application(s)	Special feature(s) ^a	Reference(s)
Mouse lethality assay	1-4 days ^b	A, B, C, D, E, F, G	20-30 pg/ml, 1 MLD/ml	Bacterial cultures, serum, feces, gastric contents, foods, environmental samples	Standard method	39, 162
ELISA	1-2 days	A	10 MLD ₅₀	Inoculated beans and mushrooms	Polyclonal (horse) Ab as CA	177
	8 h	A	4-8 pg/ml, 1-2 MLD/ml	Toxin potency testing in the medical industry	Monoclonal (BA93) and polyclonal (rabbit) Ab as CA	60
	8 h	A, B	NR ^c	Fecal samples related to infant botulism cases	Polyvalent, polyclonal (burro) Ab as CA	49
	8 h	A, B	0.2 ng/ml	Human serum	Polyclonal (horse) Ab as CA	206
	8 h	E, F	0.5-2 ng/ml	Human serum	Polyclonal (horse) Ab as CA	173
8 h	A, B, E	9-45 pg	Inoculated ground turkey meat	Polyvalent, polyclonal (horse) Ab as CA	174	
Amplified ELISA	8 h	A	5-10 MLD ₅₀	Inoculated canned salmon and corned beef	Monoclonal antibody (BA11), diaphorase-based amplification system	189
	8 h	A	10 MLD/ml	Bacterial culture from cheese related to botulism outbreak	Polyclonal (goat) Ab, diaphorase-based amplification system	66
	8 h	A, B, E, F	1-10 MLD, 0.2-1 ng/ml	Chili and potato linked to botulism outbreak	Polyclonal (goat/rabbit) Ab as CA, biotin-streptavidin-based amplification system	67, 68
ELISA-ELCA	5 h	E	<1 MLD	Inoculated fish	Polyclonal (chicken) Ab as CA	178
	1-2 days	A, B, E	5-10 pg/ml, 1 MLD	Bacterial cultures	Polyclonal (chicken/horse serum) Ab as CA	53, 54
Immuno-PCR	8 h	A	5 pg	Purified toxin	Monoclonal antibody (BT57-1), PCR amplification of reporter DNA attached to antibody	219
Chemiluminescent slot blot immunoassay	6 h	E	4 MLD	Bacterial cultures, inoculated fish, naturally contaminated soil	Polyclonal (rabbit) Ab, chemiluminescent detection of slot-blotted culture supernatant	32
Electrochemiluminescence	1-3 h	B	<1-2 ng/ml	Purified toxin	Monoclonal (B 2/3) and polyclonal (horse) Ab, immunomagnetic concentration	87
Radioimmunoassay	8 h	A	100 MLD ₅₀	Purified toxin	Polyclonal (rabbit) Ab	23
Lateral flow immunoassays	15-30 min	A, B, E	15 pg-10 ng/ml	Inoculated milk products	Immunochromatographic detection ^d	187
	20 min	A	15-150 pg/ml	Vegetables and seafood	Ganglioside-liposome (GTb1) as CA, immunological detection	1
Endopeptidase assay	8 h	A	0.1-0.8 MLD ₅₀	Toxin potency testing in the medical industry	Peptide substrate specific for SNAP-25 ^e , immunological detection	59
	5-6 h	B	5-10 pg/ml	Inoculated meat pate, cheese, cod, mince, sausages	Immunoconcentration of toxin with monoclonal antibodies, peptide substrate specific for VAMP ^f , immunological detection	215, 216
	8 h	A, B	0.1-4.5 ng/ml	Bacterial cultures	Peptide substrates specific for VAMP/SNAP-25, immunological detection	89
	8 h	A, B, D, F	2 ng/ml	Toxin potency testing in the medical industry	Fluorogenic peptide substrates specific for VAMP/SNAP-25	182
	8 h	A, B, E, F	0.04-0.6 MLD ₅₀ /ml	Purified toxins	Peptide substrates specific for VAMP/SNAP-25, multiplex detection with mass spectrometry	26

^a Ab, antibody; CA, capture antigen.

^b In 98% of cases a positive result is observed in 24 h (39).

^c NR, not reported.

^d The type of antibody was not reported.

^e SNAP-25, 25-kDa synaptosomal-associated protein.

^f VAMP, vesicle-associated membrane protein.

El tratamiento es sintomático incluyendo soporte respiratorio. La administración de antitoxina polivalente A, B y E puede utilizarse para neutralizar la neurotoxina circulante, pero es inefectiva frente a la toxina que ya se ha fijado a las terminaciones nerviosas; además tiene el inconveniente de que puede originar severas reacciones alérgicas. La FDA Norteamericana ha autorizado para uso infantil la utilización de una Inmunoglobulina de origen humano frente a las neurotoxinas botulínica A y B (BabyBig®), con ella se ha observado una disminución de la duración de la ventilación mecánica de 3 semanas a menos de 1 semana.

La vacunación puede ser una estrategia efectiva para promover protección frente a algunas exotoxinas como el botulismo. El procedimiento sería similar el adoptado en la elaboración de toxoides frente a difteria y tétanos, que promueven la producción de anticuerpos neutralizantes frente a la toxina, formando un complejo que es eliminado por los macrófagos. La toxina es inactivada con formaldehído y adsorbida con aluminio. L.A. Smith (3), realiza una buena revisión sobre el tema.

REFERENCIAS

- (1) Paricio C, Bey KJ, Teyssier G, Ughetto A, Ros A, Rayet I, et al. [Botulism in a neonate]. Arch Pediatr 2006 Feb;13(2):146-8.
- (2) Lindstrom M, Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. Clin Microbiol Rev 2006 Apr;19(2):298-314.
- (3) Smith LA. Botulism and vaccines for its prevention. Vaccine 2009 Nov 5;27 Suppl 4:D33-D39.