

GUÍA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL BOTULISMO ALIMENTARIO

Edición 2016

SERIE: TEMAS DE SALUD AMBIENTAL N° 26

PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y
CONTROL DE LAS INTOXICACIONES – PRECOTOX
Departamento de Salud Ambiental



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

AUTORIDADES

PRESIDENTE DE LA NACION

Ing. Mauricio Macri

MINISTRO DE SALUD

Dr. Jorge Daniel Lemus

SECRETARIO RELACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES

Dr. Rubén Nieto

SUBSECRETARIA DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dra. Miguela Pico

DIRECTOR NACIONAL DE DETERMINANTES DE LA SALUD E INVESTIGACION

Dr. Ernesto de Titto

DEPARTAMENTO DE SALUD AMBIENTAL

Ing. Ricardo Benítez

PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS INTOXICACIONES

Dra. Susana I. García



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

GUÍA DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL BOTULISMO ALIMENTARIO

Serie: Temas de Salud Ambiental N° 26

Edición 2016

Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones
Departamento de Salud Ambiental
Dirección Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación
Ministerio de Salud de la Nación

Saracco, Aldo Sergio y Fernández Rafael

Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo alimentario / Aldo Sergio Saracco y Rafael Fernández. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, 2015.

E-Book.

ISBN 978-950-38-0206-9

Fecha

de catalogación: 26/01/2015

Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo alimentario

Edición digital

Serie: *Temas de Salud Ambiental*

© Departamento de Salud Ambiental. Dirección Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación.

Ministerio de Salud de la Nación, 2016

Av. 9 de Julio 1925, Piso 12

CP C1073ABA – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel (011) 4379-9086 (directo) / 9000 int. 4855 Fax: 4379-9133

E-mail: precotox@gmail.com

Web: <http://www.msal.gov.ar/redartox>

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial siempre y cuando se mencione la fuente de información.

EQUIPO DE REDACCIÓN

| | |
|---|--|
| Farace, María Isabel | Servicio de Bacteriología Sanitaria. Inst. Nac. de Enfermedades Infecciosas "Dr. Calos G. Malbrán" E-mail: mifarace@anlis.gov.ar |
| Fernández, Rafael A. Cuervo, María Paula | Facultad de Ciencias Médicas. Depto. de Patología. Área Microbiología. Universidad Nacional de Cuyo. E-mail: rafael.fernandez@fcm.uncu.edu.ar / paulacuervo84@gmail.com |
| García, Susana I Haas, Adriana I | Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones. E-mail: precotox@gmail.com |
| Nogueras, Cristina Mabel San Juan, Jorge Alejandro | Depto. Atención Intensiva Paciente Infeccioso Crítico (D.A.I.P.I.C.) Hosp. de Enf. Infecciosas F.J. Muñiz. Ministerio de Salud GCABA – Doc. Ads. Cát. de Enfermedades Infecciosas Fac. de Medicina UBA. E-mail: cmnogueras@fibertel.com.ar / sanjuanj@fibertel.com.ar / daipic@intramed.net |
| Saracco, Aldo Sergio | Jefe Departamento de Toxicología, Ministerio de Salud, Gob. de Mendoza. E-mail: saracco.sergio@fcm.uncu.edu.ar |
| Costa Oliveira, Vanessa Casas, Natalia | Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas (PRONCEZ) - Dirección de Epidemiología. E-mail: zoonosis@msal.gov.ar |
| Antman, Julián Giovacchini, Carlos Stefanic, Noelia Varela, Teresa | Área Vigilancia de la Salud – Dirección de Epidemiología. E-mail: areavigilanciamsal@gmail.com |

REVISIÓN

| | |
|----------------|--|
| Casas, Natalia | Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas (PRONCEZ) - Dirección de Epidemiología. E-mail: zoonosis@msal.gov.ar |
| Hermann, Juan | Área Vigilancia de la Salud – Dirección de Epidemiología. E-mail: areavigilanciamsal@gmail.com |

COMPAGINACIÓN GENERAL

| | |
|-------------------|---|
| Antolini, Luciana | Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones. E-mail: precotox@gmail.com |
|-------------------|---|

INDICE

| | Página |
|---|--------|
| Prólogo | 5 |
| I. Introducción | 7 |
| II. El agente: <i>Clostridium botulinum</i> | 12 |
| a) Ubicación sistemática | 12 |
| b) Características morfológicas y biológicas | 13 |
| c) Toxina botulínica | 13 |
| d) Especies de <i>Clostridium</i> productores de neurotoxina botulínica | 14 |
| e) Prevalencia de <i>Clostridium botulinum</i> en suelos | 15 |
| III. Intoxicación. | 17 |
| a) Cuadro clínico | 17 |
| b) Complicaciones | 19 |
| c) Otras formas clínicas | 20 |
| d) Diagnósticos diferenciales | 20 |
| e) Evolución y pronóstico | 21 |
| IV. Diagnóstico etiológico y exámenes complementarios | 22 |
| a) Laboratorio específico / Toma de muestra | 22 |
| b) Otros exámenes complementarios | 27 |
| V. Tratamiento | 27 |
| a) Medidas generales | 28 |
| b) Tratamiento específico. Antitoxina botulínica. | 29 |
| VI. Vigilancia epidemiológica | 33 |
| VII. Medidas de Prevención y Control del Botulismo Alimentario | 35 |
| VIII. Medidas a tomar frente a un caso de botulismo alimentario. | 39 |
| IX. Bibliografía Consultada | 43 |
| ANEXO I Protocolo de Vigilancia Epidemiológica. | 45 |
| Ficha de Notificación | 49 |
| ANEXO II Otras pruebas de laboratorio | 51 |
| ANEXO III Directorio de Instituciones y Centros de Información, Asesoramiento y Asistencia Especializada | 54 |

PRÓLOGO

El botulismo alimentario es una intoxicación grave que ocurre por la ingestión de la neurotoxina producida frecuentemente por *Clostridium botulinum*, presente en alimentos conservados, previamente contaminados.

C. botulinum es un bacilo Gram positivo, anaeróbico estricto, formador de esporas que habita en suelos vírgenes y cultivados de todos los continentes, así como en sedimentos marinos y lacustres. La neurotoxina botulínica también es producida por otras especies de clostridia: *C. argentinense* (tipo G), *C. baratii* (tipo F) y *C. butyricum* (tipo E).

En nuestro país se registran anualmente unos 25-30 casos. Once provincias no han registrado ningún caso en el último quinquenio. Esos números nos dicen que el botulismo alimentario es una enfermedad poco frecuente, por lo que requiere de un alto índice de sospecha para su correcto diagnóstico. Es una intoxicación grave potencialmente letal, tratable y prevenible. El rápido diagnóstico y la administración oportuna de la antitoxina específica reducen su letalidad a menos del 10%, y la adecuada identificación del vehículo (alimento) junto a las acciones de vigilancia, ayudan a prevenir casos secundarios y a planificar intervenciones acordes.

La presente Guía tiene como objetivo básico brindar información sobre:

- Forma en que se produce la intoxicación.
- Casos notificados, que indican la endemidad de la patología en Argentina.
- Manifestaciones clínicas que debe conocer e identificar el médico para hacer diagnóstico y poder caracterizar el cuadro clínico según gravedad.
- Recursos diagnósticos disponibles.
- Medidas terapéuticas generales y específicas.
- Recomendaciones para la población, medidas de prevención y signos de alarma.
- Vigilancia Epidemiológica. Protocolos para la Notificación del Botulismo. Ficha Epidemiológica.

- Directorio de Centros de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica de la Red Argentina de Toxicología.

Esta “Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Botulismo Alimentario”, es un capítulo de la serie que el Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, está editado con el fin de fortalecer la capacitación de los profesionales de los servicios de salud en materia de diagnóstico, tratamiento y prevención de las diferentes patologías ocasionadas por sustancias tóxicas y toxinas, al tiempo que promueve la vigilancia epidemiológica de los casos, necesaria para la identificación de factores de riesgo y la planificación e implementación oportuna de las intervenciones de prevención y capacitación. Conocer sus características epidemiológicas y clínicas, permite disminuir las consecuencias graves que estas intoxicaciones pueden ocasionar.

Otras publicaciones de esta serie son: “Directorio de la Red Argentina de Toxicología” (2011), “Guía de Centros Antiponzoñosos de la República Argentina” (2011), y las Guías de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de “la Intoxicación por monóxido de carbono (2011)”, “los envenenamientos por escorpiones” (2011), “el botulismo del lactante” (2012), “los envenenamientos por arañas” (2012), “las intoxicaciones ambientales infantiles por plomo” (2014), y “los envenenamientos ofídicos” (2014), que en su conjunto, pretenden proporcionar a las autoridades sanitarias y al equipo de salud, los elementos técnicos y administrativos para el establecimiento de programas de prevención y control de las intoxicaciones, a nivel local y regional.

Dr. Ernesto de Titto

Director Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación

I. Introducción

El botulismo alimentario es una intoxicación neuroparalítica grave, con elevado riesgo de letalidad, resultante de la ingestión de una neurotoxina, extremadamente potente, sintetizada por *Clostridium* productores de la neurotoxina botulínica (CPTB) como *C. botulinum* toxinas A-F, *C. baratii* (toxina F), *C. butyricum* (toxina E) presente en alimentos conservados y contaminados con el bacilo. Recientemente Barash y Arnon (2013) han descrito un cepa productora de neurotoxina botulínica (NTBo) tipo B y otra NTBo no neutralizable por ninguna de las antitoxinas botulínicas policlonales monovalentes (A-G), que llamaron H, resultado (o afirmación) que hoy se encuentra en discusión.

Hoy son reconocidas dos formas fisiopatogénicas de botulismo:

- **Intoxicación** (*por toxina preformada*):
 - o Alimentaria (por ingestión de la toxina producida en el alimento)
 - o Iatrogénica (por uso de la toxina con fines terapéuticos).
 - o Laboral (por manipulación de toxina en laboratorios).
 - o Bélica o terrorista (por uso de la toxina como arma química).
- **Toxiinfección** (*colonización de la bacteria y producción de la toxina in situ*):
 - o Toxemia intestinal en el lactante.
 - o Toxemia intestinal del adulto.
 - o En heridas.

Esta enfermedad fue descrita en 1793 en Württemberg, Alemania, vinculándola con la ingestión de morcillón en mal estado. Recibiendo su denominación actual en 1870, al descubrirse su relación con la ingesta de embutidos (latín: *botulus*).

Recién en 1895, Emile Pierre Marie Van Ermengem, aísla el agente etiológico de la enfermedad a partir de muestras de jamón crudo responsable de un brote en Bélgica, que afectó a 23 personas de las cuales tres fallecieron.

Desde entonces y hasta la fecha se han descrito numerosos brotes de botulismo en los cinco continentes. En nuestro país el primero confirmado se registró en el año 1922, por la ingestión de espárragos en conserva de preparación casera, en el departamento de General Alvear de la provincia de Mendoza.

En 1957, el Instituto Biológico de La Plata, tipificó por primera vez el *C. botulinum* a partir de morrones en aceite, responsables de un brote que involucró a 21 personas y provocó 13 casos fatales.

En 1958, el Instituto Malbrán también tipifica la toxina, pero en esa ocasión lo hace a partir de anchoas en aceite que produjeron un caso fatal.

En el período 1922-1950, se registraron 9 brotes en nuestro país, con 44 casos, cuya letalidad fue del 98,6%, con un promedio de casos por brote de 4,9 y un promedio de brotes por año de 0,35. En este período no se hizo ninguna determinación bacteriológica y el diagnóstico se estableció sólo sobre bases clínicas y epidemiológicas. Todos los alimentos incriminados fueron conservas vegetales de elaboración casera.

En el período 1957-1979 se registraron 26 brotes con 107 casos, siendo la letalidad en este período del 44,9%, con un promedio de casos por brote de 4,1 y un promedio de brotes por año de 1,1. En este segundo período 42,3% de los brotes fueron ocasionados por alimentos de elaboración casera, 26,9% por alimentos de elaboración industrial y en el 30,8% la fuente no fue determinada. El 100% de los brotes estudiados bacteriológicamente fueron causados por *C. botulinum* tipo A.

A partir del año 1981 se comienzan a describir casos de botulismo tipo B, E y F.

Desde 1994 hasta 2007 en Argentina se han reportado 36 brotes de botulismo alimentario, los que involucraron a 60 personas.

Los alimentos responsables de estas intoxicaciones son habitualmente conservas caseras, de origen vegetal: chauchas, pimientos morrones, espinacas, palmitos, berenjenas, tomates, zapallitos, espárragos, alcauciles y champiñones entre otros; y en menor frecuencia de origen animal, tales como embutidos, quesos, pescados, mariscos y carnes de animales de caza en general. También debemos considerar los mixtos, con mezcla de origen vegetal y animal, generalmente preparados como escabeches¹, con un pH final no adecuado, igual o mayor a 4,5, que permite el desarrollo y toxinogénesis de *C. botulinum*.

¹ Nota: el Código Alimentario Argentino define como "en escabeche" a aquellos alimentos crudos o cocidos, enteros o fraccionados sometidos a la acción del vinagre con adición de condimentos, con o sin la adición de cloruro de sodio (sal común), y especifica que la fase líquida de los escabechados después de estabilizados debe presentar, a 20°C, un pH no superior a 4,3 (<http://www.inti.gov.ar/carnes/boletin/car2/bol2.php?seccion=5>).

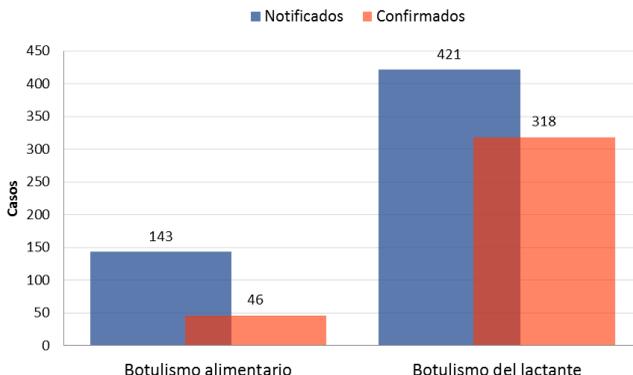
Recordar que también existen registros de casos por consumo de conservas de elaboración industrial.

Casos de botulismo alimentario en Argentina. 2008-2014.

Entre los años 2002 y el 2006 para la vigilancia clínica y entre 2008 y 2009 para la vigilancia por laboratorios, se inicia el desarrollo e implementación del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS), el que utiliza un sistema informático en línea para la notificación de eventos de notificación obligatoria. De acuerdo a la normativa vigente el botulismo debe ser notificado, en forma inmediata y nominal, tanto por el médico que asiste el caso -en el módulo de Vigilancia Clínica, Módulo C2 del SNVS-, como por el bioquímico que recibe o estudie la muestra -en el módulo de Vigilancia por Laboratorios, Módulo SIVILA del SNVS-.

Se presenta a continuación el análisis de los datos provenientes de ambos módulos del SNVS correspondientes al periodo 2008 a 2014. Los datos provenientes de estas dos fuentes fueron consolidados y revisados registro por registro para la depuración de los casos duplicados.

Gráfico N° 1: Casos notificados y confirmados de botulismo. Total País. Casos acumulados 2008-2014. N=564.



Fuente: Área de Vigilancia de la Salud, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación, en base a datos del SNVS, módulos C2 y SIVILA

Gráfico N° 2: Casos de botulismo alimentario por año². Total País. Años 2008 a 2014.

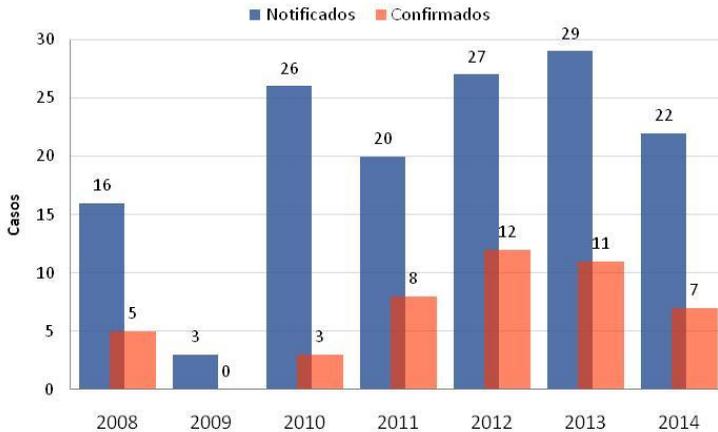
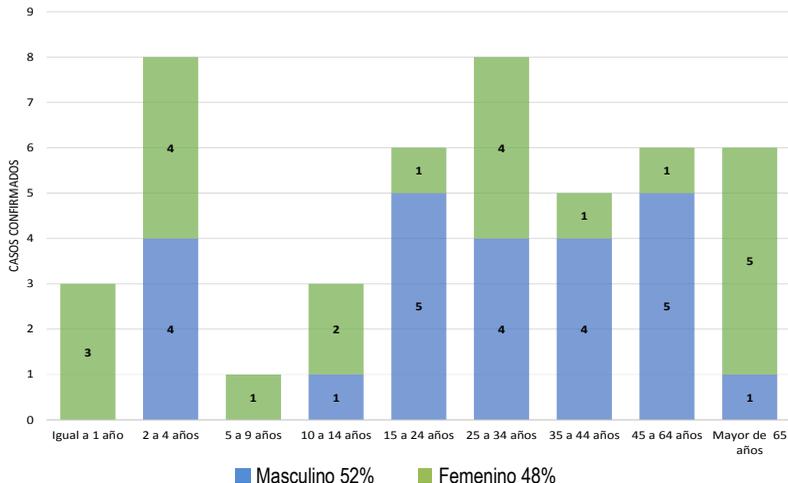


Gráfico N° 3: Casos confirmados de botulismo alimentario por grupo de edad³ y sexo. Total País. Años 2008 a 2014. N=46

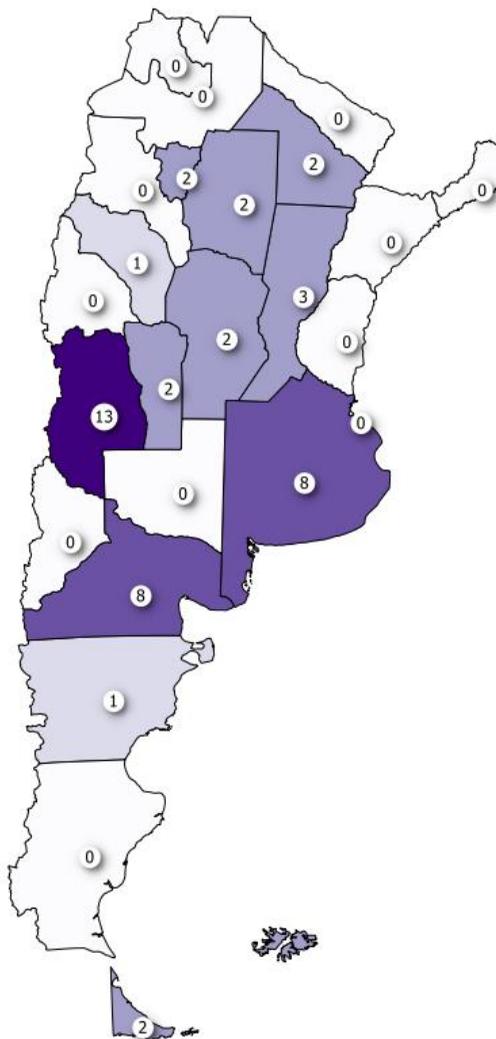


Fuente: Área de Vigilancia de la Salud, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación, en base a datos del SNVS, módulos C2 y SIVILA.

² Para aquellos casos notificados por la estrategia SIVILA, se tomó como año de notificación al año correspondiente a la primera toma de muestra del caso registrada.

³ Los casos de botulismo en menores de un año no se presentan en el gráfico ya que pertenecen al evento "botulismo del lactante" y no a "botulismo alimentario", objeto de esta Guía.

Mapa N° 1: Distribución de casos confirmados de botulismo alimentario según provincia de residencia. Total País. Años 2008 a 2014. N=46



Fuente: Área de Vigilancia de la Salud, Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación, en base a datos del SNVS, módulos C2 y SIVILA

Desde la Semana Epidemiológica (SE) N°1 del año 2008 hasta la SE 53 del año 2014, se notificaron en total 564 casos sospechosos de botulismo. De ellos, el 75% (421) correspondieron a botulismo del lactante y 143 a botulismo alimentario. Del total de casos sospechosos de botulismo alimentario, 46 fueron confirmados (Gráfico N° 1).

Como se puede observar en el Gráfico N° 2, la notificación de casos de botulismo alimentario presentó un incremento a partir del año 2010. Desde entonces comenzaron a integrarse a los datos de la notificación clínica, los casos ingresados por los laboratorios a través del módulo SIVILA, mejorando la sensibilidad del sistema.

El 67% de los casos confirmados corresponde a pacientes de 15 años o más y no se observan diferencias significativas por sexo (Gráfico N° 3).

En el mapa N°1 se puede apreciar la distribución de los casos confirmados de botulismo alimentario según provincia de residencia. La provincia que presentó mayor número de casos confirmados en el período 2008-2014 fue Mendoza con 13 casos. Le siguen la provincia de Buenos Aires y Río Negro con 8 casos confirmados cada una.

II. *Clostridium botulinum*. El agente.

a. Ubicación sistemática

Dominio: Bacteria
Filo: Firmicutes
Clase: Clostridia
Orden: Clostridiales
Familia: Clostridiaceae
Género: *Clostridium*
Especie: *Botulinum*

Figura N° 1:
Clostridium botulinum
Célula esporulada.
Fotografía electrónica
(33.000 x)



b. Características morfológicas y biológicas

El género *Clostridium* comprende bacilos Gram positivos, rectos o ligeramente curvos, con los extremos redondeados, de 3 a 10 μm de largo por 1 a 2 μm de ancho. Se presentan aislados y a veces en pares o en cortas cadenas. Son móviles, anaerobios obligados, formadores de endosporas y no poseen cápsula.

No son microorganismos exigentes. Mesófilos, el pH óptimo es de 6,6 a 7,2 y crecen en anaerobiosis. En agar sangre muestran beta hemólisis alrededor de las colonias. En medios con yema de huevo se observa la producción de lipasa (excepto el tipo G, actualmente *Clostridium argentinense*). Las colonias varían de 3 a 8 mm de diámetro, con bordes irregulares y centro opaco. No producen indol y la producción de H_2S es variable.

Las esporas son ovales subterminales, en general deforman el soma bacteriano. Su formación depende de condiciones adecuadas de temperatura, pH, anaerobiosis, nutrientes y otras variables para los diferentes tipos.

El bacilo botulínico desarrolla y produce su toxina en alimentos acuosos, bajo condiciones de anaerobiosis, con un pH mayor de 4,5 y una temperatura superior a los 10°C (tipo A y B).

c. Toxina botulínica

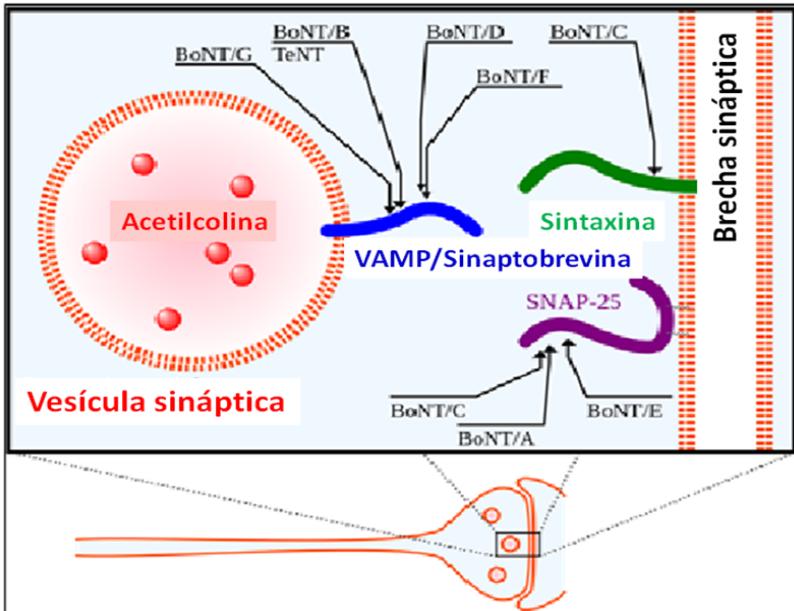
La toxina botulínica es la neurotoxina responsable del botulismo humano y animal. Es un conjunto de proteínas que constituyen el veneno más poderoso que se conoce para el ser humano. Está formada por una molécula tóxica de 150 kDa complejada por diferentes proteínas, dependiendo del tipo de toxina, no hemaglutinantes-no tóxicas y hemaglutininas, hasta un PM de aproximadamente 900 kDa.

La dosis letal (DL_{50}) de la toxina cristalina tipo A para el ratón es de 30 microgramos (aproximadamente unas 3.000.000 de moléculas), y la dosis letal para el hombre, por vía oral, es del orden de 0,1 a 1,0 microgramo, lo que permite clasificarlo como un agente “extremadamente tóxico”.

Esta neurotoxina se fija a nivel pre-sináptico en la placa mioneural, se internaliza en la terminación nerviosa y actúa como Zn-endopeptidasa hidrolizando, dependiendo del serotipo, alguna de las proteínas del complejo SNARE (sintaxina, sinaptobrevina o snap-25), bloqueando la liberación normal de acetilcolina y conduciendo a una parálisis muscular aguda, de tipo flácida,

simétrica y descendente, seguida de muerte por insuficiencia y paro respiratorios, si no media tratamiento alguno.

Figura N° 2: Mecanismo de acción de la neurotoxina botulínica



Fuente: http://gl.wikipedia.org/wiki/Toxina_bot%C3%BAlica#cite_note-22

BoNT: Neurotoxina botulínica.

TeNT: Neurotoxina tetánica

VAMP (o sinaptobrevina): Proteína de la membrana vesicular

SNAP-25: Proteína 25 asociada al sinaptosoma

SNARE: Acrónimo derivado de "SNAP REceptor"

d. Especies de *Clostridium* productores de neurotoxina botulínica

El *Clostridium botulinum*, junto a otras especies de clostridia, produce distintos serotipos de la toxina botulínica.

Dentro de la especie *C. botulinum*, existen cepas que producen un solo serotipo de toxina (A, B, C, D, E y F) y cepas que producen dos serotipos (Ab, Af, Ba y Bf) que se denominaron "subtipos de toxina". Actualmente el término subtipo se reserva para cepas que dentro de cada tipo difieren en la secuenciación del gen que codifica la toxina en un porcentaje determinado. Así, por ejemplo, en el tipo A

se denominan: A1, A2, A3, etc.; y las cepas que producen dos tipos de toxina hoy se denominan “bivalentes”. La toxina tipo G es producida por *C. argentinense*. *C. baratii* produce toxina tipo F y *C. butyricum* tipo E.

1. Tipo A y cepas proteolíticas de tipos B y F. La temperatura óptima de desarrollo es de 30-40° C. El desarrollo es inhibido por cloruro de sodio 6,5%, bilis 20% y a pH 8,5. Se aíslan comúnmente del suelo y sedimentos marinos y lacustres. También han sido encontrados en intestino de animales, aves, peces y en alimentos (particularmente en conservas de vegetales, carnes y pescados, procesadas inadecuadamente).

Los tipos A y B son los más frecuentemente aislados en brotes de intoxicación alimentaria y casos de botulismo del lactante y por herida.

2. Tipo E y cepas no proteolíticas de los tipos B y F. La temperatura óptima de desarrollo oscila en 25-37°C. El tipo E puede desarrollar a temperatura de refrigeración (4-8°C). El desarrollo es estimulado por la presencia de un carbohidrato fermentecible y es inhibido por cloruro de sodio 6,5%, bilis 20%, o a pH 8,5. Se aislaron del suelo, sedimentos marinos y lacustres, alimentos, peces, aves y mamíferos.
3. Tipo C y Tipo D. La temperatura óptima de desarrollo es 30-37°C. El desarrollo es estimulado por la presencia de un carbohidrato fermentecible, pero es inhibido por cloruro de sodio 6,5%, bilis 20% o a pH de 8,5. La producción de toxina por *C. botulinum* tipo C y tipo D está mediada por fagos, y el tipo de toxina que se produce está determinado por el fago específico. Han sido aislados de heces, carcasas de animales y aves, además del suelo, barro lacustre y vegetales en descomposición.
4. Tipo G. Actualmente denominado *C. argentinense*. La temperatura óptima de desarrollo es 30-37°C. El desarrollo es inhibido por cloruro de sodio 6,5% y por bilis 20%. Fue aislado del suelo y de muestras de autopsias humanas.

e. Prevalencia de *Clostridium botulinum* en suelos

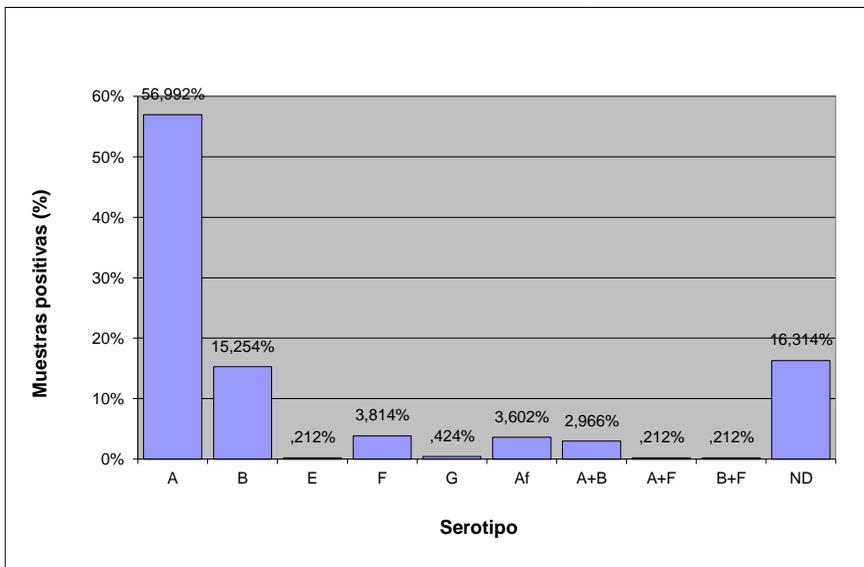
Para evaluar correctamente los riesgos de incidencia del botulismo en sus distintas formas patogénicas, es necesario conocer la distribución de los diferentes serotipos en la naturaleza.

La presencia de *Clostridium botulinum* en el suelo genera una fuente inagotable de contaminación y la especificidad serológica de los distintos tipos antigénicos genera problemas en la tipificación, con implicancia directa en el diagnóstico y

tratamiento. Por ello, es indispensable conocer los serotipos prevalentes en nuestro medio para contar con las correspondientes antitoxinas específicas para uso diagnóstico y terapéutico.

Entre 1964 y 2002 se examinaron 2009 muestras de suelos de Argentina, detectándose *C. botulinum* en 472 (23,5%), con una amplia variedad de serotipos (Gráfico N°3). La prevalencia fue relativamente alta comparada con otros países como por ejemplo el Reino Unido (5,7%) y Japón (16,5%).

Gráfico N° 4: Tipos serológicos de *C. botulinum* en 472 muestras positivas de 2009 muestras de suelo de Argentina.



Fuente: Lúquez *et al* (2005) Distribution of Botulinum Toxin-Producing Clostridia in Soils of Argentina.

III. Intoxicación

Es una intoxicación neuromuscular grave, de elevada letalidad, resultante de la ingesta de neurotoxina sintetizada por el bacilo *Clostridium botulinum*, presente en alimentos conservados y previamente contaminados con el microorganismo.

Esta enfermedad es tratable y su pronóstico mejora cuando la consulta y diagnóstico son precoces, dando lugar a que reciba tratamiento oportuno en centros sanitarios que cuenten con unidades de terapia intensiva y asistencia respiratoria mecánica disponible.

La incidencia de esta grave intoxicación puede ser disminuida mediante simples medidas de prevención.

a) Cuadro Clínico

Se caracteriza por un síndrome neurotóxico consecuente de los efectos periféricos causados por la toxina que es ingerida junto a los alimentos contaminados.

Esta potente neurotoxina provoca un bloqueo neuromuscular permanente, recuperándose la función sólo cuando se forma una nueva placa mioneural por rebrote del nervio motor comprometido, situación que recién ocurre entre las 2 a 3 semanas en general, pudiendo llegar a 6 ó 9 meses y con una recuperación final *ad-integrum*, que puede ser de hasta 2 años.

i. Período de incubación:

Oscila entre 12 y 36 horas, existiendo casos extremos que van desde las 6 horas, hasta los 10 días, excepcionalmente.

ii. Período de comienzo:

En más de la mitad de los casos, la enfermedad comienza con un síndrome gastroentérico, caracterizado por: sequedad de mucosas, náuseas, vómitos, cólicos y a veces diarrea, seguido luego de constipación persistente.

En ocasiones, la enfermedad puede debutar con el cuadro neurológico, no observándose el período gastrointestinal.

Nota: es fundamental destacar para el diagnóstico, la ausencia de trastornos de conciencia y alteraciones de la sensibilidad, a excepción de

visión borrosa y la presencia de fiebre sólo se presenta cuando existen complicaciones infecciosas asociadas.

iii. Período de estado.

Lo caracteriza el síndrome neurológico, constatándose en orden de frecuencia la aparición de las siguientes parálisis (siempre descendente y simétrica):

- Oftalmoplejía intrínseca (bilateral): precoz y constante, con visión borrosa de inicio, seguida de midriasis (más referida a toxina A) y reflejo fotomotor abolido (compromiso de los pares craneales, III, IV y VI).
- Oftalmoplejía extrínseca: con ptosis palpebral, estrabismo y diplopía.
- Parálisis faringolaríngea (afectación del IX y el X par): disfagia, disartria, disminución de los reflejos faríngeos (nauseoso) y laríngeo (tusígeno), que llega a la parálisis de la musculatura bronquial.
- Parálisis secretoria: sequedad de la boca, fauces, ojos y piel.
- Parálisis respiratorias: los músculos intercostales, el diafragma (parálisis del nervio frénico) y los músculos respiratorios accesorios son afectados en las formas graves.
- Otras parálisis: puede ser afectada la raíz de los miembros y las parálisis distales son infrecuentes.
- La constipación pertinaz y la retención urinaria son la regla.
- Disautonomía: taquicardia, hipertensión arterial, arritmias y, eventualmente, colapso cardiovascular y paro cardíaco.
- El paciente está siempre afebril (excepto que haya una sobreinfección bacteriana), lúcido, y sin alteraciones sensitivas.

En general las primeras manifestaciones son visión borrosa (91%), y diplopía (87,8%), agregándose rápidamente ptosis palpebral (79%), midriasis (50%) y mucosas secas (51%), Luego aparece disfagia, dificultad respiratoria y parálisis de los músculos respiratorios accesorios. Finalmente se produce la parálisis proximal de los miembros superiores y posteriormente de los inferiores. En los casos graves esta progresión puede ser muy rápida con la posibilidad de un paro respiratorio siempre latente, por lo que, ante toda sospecha clínica, el paciente debe ser

ingresado preventivamente en una unidad de terapia intensiva (UTI) y permanecer bajo estricto control médico.

Pueden presentarse signos cardiovasculares ligados al bloqueo vagal, tales como: taquicardia, hipertensión arterial y arritmias.

La duración del período de estado oscila entre 7 y 14 días hasta su estabilización, prolongándose luego por otros 14 a 21 días antes del comienzo de la recuperación.

La sintomatología desaparece en sentido inverso a su progresión; de esta manera, la oftalmoplejía intrínseca, en especial la parálisis de la acomodación es la última en desaparecer.

| ¿CUÁNDO SOSPECHAR BOTULISMO? Orientación diagnóstica |
|---|
| Parálisis muscular flácida - descendente - simétrica. |
| Parálisis secretoras |
| Sin trastorno de conciencia |
| Sin alteraciones de sensibilidad |
| Ausencia de fiebre (sólo presente en casos de sobreinfección) |

b) Complicaciones:

- Bronconeumonía, ya sea por broncoaspiración o por sobreinfección bacteriana.
- Querato-conjuntivitis, ligada a la disminución de las secreciones lagrimales.
- Fauces secas, sin saliva, y faringitis.
- Arritmias cardíacas y colapso cardiovascular, son parte probable en la evolución de las formas graves.

c) Otras formas clínicas:

- **Asintomática:** en función de la escasa ingesta y probablemente debido a ciertas condiciones individuales de susceptibilidad.
- **Frustras:** solamente parestias oculares con o sin síndrome gastroentérico. También se relacionan con ingestas escasas y condiciones individuales de susceptibilidad.
- **Subagudas o prolongadas:** generalmente sin parálisis respiratoria. Puede extenderse durante 2 o 3 meses.
- **Atípicas:** también excepcionalmente, se han descrito signos cerebelosos y alteraciones del líquido cefalorraquídeo.

d) Diagnósticos diferenciales:

- Otras intoxicaciones o toxiinfecciones alimentarias:
 - Las intoxicaciones por enterotoxinas: tampoco producen cuadros febriles, pero no se acompañan de manifestaciones neurológicas, tienen vómitos intempestivos y muy corto período de incubación,
 - La toxiinfección por *Salmonella* y *Shigella*: presentan síndrome febril y no tienen manifestaciones neurológicas.
 - La intoxicación por toxina estafilocócica, es la única que produce un cuadro de hiponatremia hipotónica por la diarrea acuosa con gran pérdida de sodio que lleva al paciente al edema cerebral y al coma.
- Meningoencefalitis: los trastornos de conciencia, los signos meníngeos y las alteraciones del líquido cefalorraquídeo orientan rápidamente.
- Síndrome de "Guillain-Barré" y otras radiculoneuritis: los trastornos de la sensibilidad, las alteraciones del líquido cefalorraquídeo (disociación albumino citológica) y la electromiografía son elementos diferenciales.
- Síndrome de "Guillain-Barré variedad Miller Fisher" que es el único que presenta, además de las alteraciones antes nombradas, afectación de pares craneales (como el VII par) y una ataxia intensa.
- Poliomielitis: comienzo con fiebre alta, evolución de la parálisis periférica ascendente y alteración en el LCR con disociación citoalbuminoidea.
- Accidentes cerebrovasculares (ACV), cursan con trastornos del sensorio y signos de focalización con afectación de la vía piramidal.

- Idiosincracia a la fenotiazina: antecedente de la administración del fármaco.
- Miastenia gravis: la fatiga muscular se acentúa con el ejercicio y hay respuesta terapéutica a fármacos acetilcolinomiméticos.

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes que pueden ser diferenciados por hallazgos clínicos y confirmados por exámenes de laboratorio son:

- | | |
|---------------------------------|--|
| - Miastenia gravis | - Meningoencefalitis |
| - Poliomiелitis | - Síndrome miasténico de Eaton – Lambert |
| - ACV | - Síndrome de Guillain-Barré (variedad Miller Fisher) |
| - Lesiones de la médula espinal | - Difteria (polirradiculoneuritis) luego del cuadro de amigdalitis |

d) Evolución y Pronóstico:

Una vez superado el período de estado, la convalecencia es larga. La recuperación del bloqueo neuromuscular depende del tipo de intoxicación (mayor cantidad de terminales afectadas, mayor es el tiempo de recuperación), por lo general puede llevar semanas, pudiendo extenderse hasta los 2 años para la recuperación *Ad- integrum*. Los últimos signos que desaparecen son las parálisis oculares intrínsecas, en especial la acomodación, que pueden demorar semanas y aún meses. No se han observado secuelas orgánicas en la mayoría de los casos.

El alta clínica se dará cuando la recuperación de la parálisis permita al paciente la reincorporación a sus tareas habituales.

A título informativo, se menciona a continuación la duración de la parálisis muscular producida por distintos serotipos de NTBo (Tabla N°1).

Tabla N°1: Duración media de la parálisis muscular producida por una única inyección de distintas NTBo en músculos esqueléticos

| Especie | A | B | C | E | F |
|---------|------------|-----------|------------|-------------|-----------|
| Hombre | 4-6 meses | 2-3 meses | 4-6 meses | 4-6 semanas | 1-2 meses |
| Ratón | 21-30 días | 7-10 días | 21-30 días | 3-5 días | 7-10 días |

Botulinal neurotoxins: revival of an old killer. Montecucco C. and Molgó J. 2005. *Curr Opin Pharmacol* 5(3):274-279.

IV. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

a) Laboratorio específico

La sospecha clínica y epidemiológica debe ser confirmada por exámenes de laboratorio mediante investigación de *C. botulinum* y su toxina.

En el botulismo alimentario, la detección de toxina es casi invariablemente positiva en suero, dentro de los primeros días de evolución. Pidiéndose detectar también con frecuencia en contenido intestinal, que permite confirmar diagnóstico en aquellos casos que el estudio en suero resulte negativo.

Situación que hace imprescindible inicialmente tomar muestras para la detección de la toxina en suero y/o contenido intestinal del enfermo, antes de iniciar el tratamiento específico con antitoxina botulínica. Para completar luego el estudio al investigar la presencia de esporas en materia fecal y/o alimentos remitidos, por medio del cultivo.

Siempre extraer las muestras de sangre y materia fecal, antes de iniciar la terapia específica con la antitoxina botulínica

Identificación de toxina: se investiga en suero sanguíneo, materia fecal y alimento. Evidenciándose por el método de bioensayo por inoculación intraperitoneal (IP) en ratón albino (“*gold standard*”).

Cabe destacar que en ciertos casos donde la cantidad de toxina es suficiente, puede obtenerse un resultado positivo de toxina a pocas horas de haberse inoculado los animales, pudiéndose confirmar rápidamente el diagnóstico (dentro de las primeras 24 horas de remitida y procesada la muestra).

Nota: es importante conocer el serotipo de toxina que causa la intoxicación, más aún si no se dispone de antitoxina botulínica heptavalente (ABCDEFG) para el tratamiento de casos. La prueba de neutralización por bioensayo a partir de los materiales biológicos y/o alimento debe considerarse “preliminar” si el nivel de toxina no alcanza a 4.000 DL₅₀/ml, con el fin de poder realizar la prueba a un nivel de 1.000 DL₅₀/ml, ratón por vía IP. De no alcanzar el nivel requerido, la prueba de neutralización “definitiva” se realizará con toxina producida a altos niveles con la cepa aislada y purificada.

TOMA DE MUESTRAS

- a. **Sangre:** antes de comenzar el tratamiento específico, se deben extraer cantidad suficiente (10 ml) de sangre arterial o venosa, que debe ser guardada sin anticoagulantes en tubo con tapa hermética, con la finalidad de obtener no menos de 4 a 5 ml de suero final.

El suero debe ser enviado de inmediato, con cadena de frío, al laboratorio de referencia, o bien mantenido entre 4 y 8°C en heladera, hasta el momento de ser remitido para examen.

La muestra de sangre se utiliza para investigar la presencia de toxina y su tipificación.

- b. **Contenido estomacal:** obtenido por lavado gástrico o vómito, debe ser colocado en frasco estéril, de primer uso, (preferentemente los que se utilizan para el análisis de orina), debiendo dejar un espacio libre de aproximadamente 1/3 del volumen.

Remitir y mantener refrigerado entre 4 y 8°C.

Nota: Esta toma tiene especial significado durante las 4 horas siguientes a la ingestión. Donde una muestra tardía Positiva es válida, pero si resulta Negativa no descarta intoxicación.

- c. **Materia fecal:** obtenida por deposición espontánea o enema. También se puede obtener por lavaje rectal con un mínimo volumen de solución fisiológica estéril.

La muestra se coloca en frasco estéril, de primer uso, (preferentemente los que se utilizan para el análisis de orina).

Remitir y mantener refrigerado entre 4 y 8°C.

La muestra de materia fecal e utiliza para detección y tipificación de toxina y cultivo para *C. botulinum*.

Nota: la muestra de materia fecal puede obtenerse hasta siete días después de la ingestión del alimento sospechoso.

- d. **Hisopado rectal:** No es recomendable debido a la escasez de la muestra.

Pero sí por algún motivo, sólo se contara con la muestra resultante de un hisopado rectal, igual debe ser enviada al laboratorio de referencia. Donde un resultado Positivo es válido, no así el Negativo.

| |
|---|
| La imposibilidad de obtener la muestra de materia fecal NO DEBE DEMORAR el envío de la muestra de suero. |
|---|

- e. **Alimentos sospechosos:** enviarlos de preferencia en sus envases originales, sean de elaboración casera o industrial.

Es conveniente enviar no sólo el envase del que se consumió, sino TODO el lote o partida de esa elaboración.

En caso de un número elevado de unidades, como en una industria o comercio, se toma una muestra representativa, al tiempo que la autoridad competente del área de bromatología interviene toda la partida bajo sospecha, debiéndose dar el alerta a la población para evitar el consumo de ese alimento, hasta tanto se identifique o descarte la fuente de toxina.

- i. De elaboración casera: si no se dispone del envase original, colocar los restos de alimento, preferentemente en frascos de boca ancha, esterilizados, de cierre hermético, con tapa a rosca o axial, y detallar: tipo de producto, composición, conservación, fecha de elaboración y cualquier otra información que se considere pertinente.

Es conveniente, consignar nombre y dirección de quién lo elaboró, en caso de conocerse.

- ii. De origen industrial: remitir envase original, incluso los abiertos, conservando el rótulo.

Es conveniente introducirlos en doble bolsas de polietileno y conservarlos refrigerados, entre 2 a 4°C hasta su envío con cadena de frío.

Nota: remitir el material aún en estado de descomposición y los envases, incluso aquellos que solo tengan algún resto del alimento o estén vacíos y aún no se han lavado, ya que la extremada potencia de la toxina puede permitir su detección aún en escasos mililitros de líquido (agua o solución salina), utilizados en el laboratorio para un enjuague interior de los envases remitidos.

El resultado positivo del análisis del alimento confirma el diagnóstico clínico y epidemiológico, aún cuando no haya resultados positivos en las muestras biológicas.

| MUESTRA | CANTIDAD | OBSERVACIONES |
|-------------------------------|--|---|
| SUERO | 6 - 7 ml Respetar cantidad | - Refrigerado 4-8°C (No congelar) - Envío Inmediato |
| MATERIA FECAL (*) | (≥ 5 g) En tubo o frasco estéril | - Refrigerada 4-8°C (No congelar) - Sin conservante ni medio de transporte |
| LAVADO GÁSTRICO VÓMITO | 2-3 ml (mínimo) En tubo o frasco estéril | - Refrigerado 4-8°C (No congelar) - Ingestas recientes (< 4 horas) |
| ALIMENTOS SOSPECHOSOS | Envase original Todos los envases, abiertos y/o cerrados, incluso envases vacíos no lavados | - Refrigerado 4-8°C (No congelar) <u>Elaboración Casera:</u> Especificar tipo de producto, composición, conservación, fecha de elaboración, nombre y dirección de persona que elaboró. <u>Elaboración Comercial:</u> Conservar rótulo. |

(*) La muestra podrá ser obtenida por deposición espontánea o mediante enema o lavado rectal (con mínimo volumen de solución fisiológica estéril).

La muestra de materia fecal o lavado rectal (aunque sea solamente agua turbia) puede tomarse y remitirse aún hasta 7 (SIETE) días después de la ingesta.

Recordar: la imposibilidad de obtener la muestra de materia fecal NO DEBE DEMORAR el envío de la muestra de suero.

TRANSPORTE DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Acondicionar las muestras en TRIPLE ENVASE APROBADO PARA TRANSPORTE DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.

Si no se dispone de triple envase aprobado, se podrán trasladar, excepcionalmente y bajo responsabilidad de quienes realizan el envío y el traslado, colocando los ENVASES PRIMARIOS con las muestras en una caja de poliestireno expandido (Telgopor®) o similar, de adecuada resistencia (pared gruesa de 15 a 20 mm), como ENVASE SECUNDARIO, relleno de los espacios vacíos con material absorbente (papel, algodón, u otro material apropiado), esta caja se colocará dentro de otra de características similares, de mayor tamaño (ENVASE TERCARIO) que permita rodear el envase secundario (abajo, arriba y laterales) con envases conteniendo mezcla refrigerante mantenidos tiempo suficiente a temperatura de -18°C (“freezer”).

No se recomienda la congelación en ninguna de las muestras remitidas

LABORATORIOS DE REFERENCIA

Las muestras deben ser remitidas a:

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Av. Vélez Sarsfield 563. ANLIS - Servicio Bacteriología Sanitaria (con entrega a domicilio).

Mendoza

Parque Gral. San Martín, Av. El Libertador S/N, Centro Universitario - Universidad Nacional de Cuyo – Facultad de Ciencias Médicas – Área de Microbiología – Ciudad de Mendoza.

Identificar en la encomienda:

Nombre del laboratorio de destino y referente y resaltar “**Entrega Urgente**”

Previamente Contactar e Informar del envío a los referentes del laboratorio (datos de contacto en ANEXO III):

ANLIS: Dra. María Isabel Farace, Dr. Edgardo Castelli.

FCM - UNCuyo: Dr. Rafael Fernández, Dra. M. Paula Cuervo.

Otras pruebas de laboratorio específico: En el Anexo II se presentan otras pruebas utilizadas como alternativa al bioensayo.

b) Otros exámenes complementarios.

Laboratorio bioquímico.

Los exámenes de laboratorios bioquímicos dependerán de la evolución clínica del paciente, siendo útiles para el seguimiento del mismo y de sus complicaciones: hemograma, glucemia, urea, creatininemia, ionograma sérico, sedimento de orina, hepatograma y coagulograma.

**No existe un examen de laboratorio bioquímico
que resulte de utilidad para el diagnóstico de Botulismo**

Electromiograma (E.M.G.)

Los estudios electromiográficos pueden ser de utilidad, sobre todo cuando los trastornos neurológicos demoran en aparecer. Este estudio es muy significativo en el Botulismo del Lactante; no así en el adulto ya que al ser operador dependiente, las interpretaciones son confusas

El signo característico del electromiograma es un incremento progresivo de los potenciales provocados con una estimulación nerviosa de alta frecuencia (20 a 50 Hz). Además, se observa un perfil característico de potenciales de acción motora francamente abundantes, de baja amplitud y breves.

V. TRATAMIENTO

- Todo paciente en que se sospeche la enfermedad, debe ser internado inmediatamente, de manera preventiva y bajo estrecho control médico, con búsqueda activa de la signosintomatología específica de la intoxicación.
- Se evaluará la aparición y/o progresión de cualquiera de los siguientes signos y síntomas:
 - o Midriasis
 - o Reflejo fotomotor lento
 - o Visión borrosa
 - o Diplopía

- o Ptosis palpebral
- o Disfagia
- o Disartria
- o Hipo o arreflexia laríngea
- o Parálisis de cualquier músculo o grupo muscular (excepto oculomotores)
- o Arritmias cardíacas.
- o Tendencia o aparición de colapso.

a) Medidas generales

La terapia de soporte es el tratamiento básico e indiscutible, de allí la importancia de la internación precoz en Unidades de Cuidados Intensivos y que cuente con equipo de asistencia respiratoria mecánica disponible, sobre todo en aquellos pacientes que presentan compromiso de su dinámica ventilatoria.

- Ante la disminución del volumen respiratorio corriente, disminución de saturación oxígeno o de la capacidad vital respiratoria, se impone la intubación traqueal precoz y la asistencia ventilatoria mecánica, con indicación de realizar traqueotomía a la brevedad.
- Ante la aparición de disfagia colocar sonda nasogástrica y prohibir toda ingestión oral.
- Cuidar y humectar mucosa conjuntival y bucofacial.
- Mantener un correcto balance hidroelectrolítico y del medio interno.

El éxito del tratamiento dependerá de una terapia de apoyo meticulosa, con máxima atención en el soporte nutricional y ventilatorio, evitando en lo posible la presencia de infecciones sobreagregadas.

Ante la presencia de infecciones asociadas (neumonía, sepsis), deberán administrarse antibióticos según indicación, evitando en todo momento aquellos que actúan sobre la placa mioneural.

Son esenciales las medidas de apoyo.

- Correcta oxigenación.
- Aspiración de secreciones.
- Kinesioterapia respiratoria.

- Asistencia ventilatoria mecánica.
- Monitoreo cardiovascular.
- Posición semisentada, con la cabeza extendida.
- Purgantes y enemas, a fin de acelerar la eliminación de toxina ingerida.
- Sonda nasogástrica, con prohibición de ingesta oral ante la aparición de disfagia.
- Sonda vesical.
- Sostén nutricional adecuado.
- Apoyo psicológico.

Recordar que si bien el paciente no pueda hablar, en todo momento está lúcido y escucha todo lo que sucede a su alrededor.

b) Tratamiento específico

Antitoxina botulínica

El tratamiento específico del botulismo alimentario consiste en la administración temprana de antitoxina botulínica, derivada de suero equino (ver Anexo II: Instituciones productoras de antitoxina y Distribución de antitoxina).

La antitoxina es altamente beneficiosa cuando es administrada tan pronto como sea posible y mientras la toxina se encuentra en el plasma, antes que sea internalizada al terminal colinérgico pre-sináptico.

La antitoxina botulínica solamente neutraliza la toxina circulante, siendo inefectiva sobre la toxina fijada en las uniones sinápticas y la internalizada.

Nota: la administración precoz de la antitoxina (dentro de las primeras horas de aparición de los síntomas), reduce el tiempo de internación y la letalidad.

No se recomienda administrar antitoxina si transcurrieron 5 días o más de la exposición o a personas asintomáticas.

Dosis

Aplicar 7.500 a 10.000 UI de antitoxina monivalente diluida en un volumen de solución isotónica de dextrosada al 5% o solución fisiológica de 250 ml, la que se pasará primero por goteo lento (1 ml por minuto), y ante la ausencia de reacciones adversas en los primeros 15 minutos, se continuará pasando por goteo rápido, a terminar de pasar el total de la dosis en una hora y en una única vez.

Posteriormente evaluar neurológicamente al paciente cada 4 horas, y si hay progresión de los signos o bien aparición de otros, repetir la misma dosis, de igual forma y por las misma vía.

Nota: se podrá administrar corticoides y difenhidramina IV 20 minutos antes de iniciarse la infusión, para disminuir el riesgo de reacciones alérgicas de tipo inmediato, siendo la más temida, la reacción anafiláctica. Por ello se debe tener siempre preparados los elementos necesarios para reanimación (adrenalina, oxígeno, laringoscopio, tubo endotraqueal, ambú, cardiodesfibrilador, etc.).

La antitoxina se debe administrar cuando el paciente ya se encuentra internado en una Unidad de Cuidados Intensivos

Antitoxina equina. Presentación y Dosis

En nuestro país se encuentra disponible una antitoxina botulínica bivalente (AB) producida por el Instituto Biológico Dr. "Tomás Perón" dependiente del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Se está proyectando la elaboración de antitoxina botulínica equina tetravalente (ABEF).

A través del CDC (USA) se puede obtener una antitoxina botulínica heptavalente (HBAT, Cangene Corporation, Canadá) disponible desde el año 2010. La HBAT está compuesta de <2% inmunoglobulina G intacta (IgG) y $\geq 90\%$ de fragmentos de inmunoglobulinas Fab y $F(ab')_2$; estos fragmentos son creados por clivaje enzimático y remoción del componente Fc de la inmunoglobulina, en un proceso referido como "despiece". Los fragmentos Fab y $F(ab')_2$ son depurados de la circulación más rápidamente que la IgG intacta, y podría indicarse repetición de dosis de la HBAT en algunos pacientes por colonización de herida o intestinal, si la producción de toxina botulínica *in situ* continúa después de la depuración de la antitoxina.

La HBAT reemplazó a la antitoxina botulínica bivalente AB y a la monovalente E (en investigación), Sanofi Pasteur, que expiraron en 2010, y actualmente es la única antitoxina botulínica disponible en los EEUU para tratar el botulismo a excepción del botulismo del lactante.

| Tabla N° 1. Antitoxina botulínica equina | | |
|---|--|---|
| Bivalente (AB) Laboratorio Central de Salud Pública Instituto Biológico Dr. "Tomás Perón" Provincia de Buenos Aires, Argentina | Vial: 5.000 UI antitoxina A 5.000 UI antitoxina B | |
| HBAT (Cangene heptavalente de Canadá) (*) | Vial: 7.500 U antitoxina A; 5.500 U antitoxina B; 5.000 U antitoxina C; 1.000 U antitoxina D; 8.500 U antitoxina E; 5.000 U antitoxina F; 1.000 U antitoxina G. | Vida media en suero entre 5 y 7 días |

Conservación.

Entre 4° y 8°C. No congelar y no agitar bruscamente porque se desnaturaliza el suero.

ii) Reacciones Adversas

Puesto que la antitoxina se produce por medio de la inmunización de animales, puede existir el riesgo de hipersensibilidad, de tipo I (inmediata) o de tipo III (reacción de Arthus, enfermedad del suero).

Las reacciones anafilactoides se relacionan con proteínas agregadas de la antitoxina, con inmunoglobulinas enteras sin tratamiento (la antitoxina disponible en nuestro país son fragmento Fab y no inmunoglobulinas enteras), o con impurezas del mismo que activan la cascada del complemento y pueden producir un síndrome clínicamente similar al anafiláctico, pero desencadenado por causas no alérgicas. A diferencia de las reacciones anafilácticas, dependen de la dosis y

retrogradan al suspenderse la administración de la antitoxina. La gravedad de la reacción anafilactoidea está relacionada a la carga proteica que se inyecta, a diferencia de la anafiláctica donde pequeñas cantidades de alérgeno pueden dar reacciones graves.

Nota: cuando se decide la administración de la antitoxina, siempre deben considerarse los riesgos de anafilaxia.

Previo a la administración, el médico debe evaluar cualquier antecedente de asma, alergia, administraciones previas de suero equino o reacciones alérgicas por contacto o exposición a caballos. Los pacientes con estos antecedentes pueden generar serias reacciones anafilácticas luego de la administración de la antitoxina de origen equino, por lo que siempre deben tenerse preparados los elementos necesarios para tratar un eventual shock anafiláctico (adrenalina, hidrocortisona, difenhidramina, oxígeno, ambú, laringoscopio, tubos endotraqueales, cardiodesfibrilador, etc.).

Recordar que la toxina botulínica SÓLO es neutralizada por la antitoxina específica, por lo tanto debe ser administrada sólo en aquellos casos que esté indicada y tomando todos los recaudos necesarios.

Realizar siempre consulta a un Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (Ver directorio en el Anexo).

VI. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

- El botulismo es una intoxicación que produce **parálisis flácida**, simétrica y descendente, originada por una neurotoxinas sintetizada por bacteria.
- La transmisión alimentaria es poco frecuente pero **puede matar rápidamente**, por lo que **resulta una EMERGENCIA para los sistemas de salud y debe ser notificado en forma INMEDIATA a las autoridades de Salud Pública.**

La vigilancia epidemiológica es fundamental para implementar medidas de prevención y control; así como para el tratamiento precoz de los casos sospechosos, la identificación del agente y la planificación de las intervenciones.

El botulismo alimentario es una enfermedad de notificación obligatoria, incorporada desde el año 1960 por la Ley Nacional 15465, al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Desde el año 2001 y hasta la actualidad el reporte de los casos se realiza en línea a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) constituyéndose en el sistema oficial de notificación e información. El SNVS utiliza un sistema de información en tiempo real del que participan establecimientos que notifican al módulo de vigilancia clínica (C2) y laboratorios que notifican al módulo del Sistema de Vigilancia de Laboratorio (SIVILA), coordinados por los niveles centrales de epidemiología y redes de laboratorios a nivel provincial y por el Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación a nivel nacional.

El Botulismo se encuentra definido como un evento de notificación obligatoria individual (es decir que se requiere la nominalización de cada caso en el que se sospecha este evento) e inmediata (dentro de las 24 horas).

Vigilancia clínica:

- Se notificará a través del módulo C2-SNVS de forma inmediata y nominal todo caso sospechoso de Botulismo de 1 o más años de edad en el establecimiento donde el paciente fue asistido. Se completarán los campos mínimos solicitados: Fecha de inicio de síntomas, de consulta, DNI, Sexo, Edad, lugar de contagio. En ese momento se disparará un correo electrónico de alerta a los referentes.
- Se comunicará en forma inmediata a la autoridad sanitaria que corresponda por la vía más rápida existente.

Vigilancia por laboratorio

- Se notificará en ficha de Notificación Individual del SIVILA-SNVS a través del Grupo de Eventos BOTULISMO/ Evento: BOTULISMO toda vez que el laboratorio obtenga o reciba una muestra proveniente de un caso sospechoso de Botulismo de 1 o más años de edad. El sistema emitirá un correo de alerta ante cada caso y resultado.
- Se informarán los sucesivos resultados de las pruebas diagnósticas a través del mismo sistema.

Definición de caso.

Caso Sospechoso:

Toda persona que presente visión borrosa, seguida de diplopía, disfagia y sequedad de mucosas a las que se les agrega ptosis palpebral, siempre de presentación bilateral y descendente, afebril y con conservación del estado de conciencia.

Caso Confirmado:

Caso sospechoso con identificación de la toxina botulínica en suero; o en contenido gástrico; o en contenido intestinal (materia fecal); o en alimento consumido o que tenga nexos epidemiológicos con un caso confirmado por laboratorio.

VII. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DEL BOTULISMO ALIMENTARIO

La prevención del botulismo alimentario debe estar centrada en la educación de la población para conseguir:

- Elaboración de alimentos seguros: en particular conservas, donde el *C. botulinum* pueda desarrollarse y formar la letal toxina.
- Precaución antes de Consumir Alimentos en Conserva: deben ser calentados a 100°C por 30 minutos a fin de destruir la toxina botulínica que pudiera estar presente y al ser termolábil.

Importante: Es conveniente hacerlo con el envase cerrado sumergido en suficiente cantidad de agua (baño de María), ya que pequeñas proyecciones a mucosas, del alimento contaminado podrían ser mortales.

Las conservas pueden ser:

1) Domésticas:

- a) No envasadas: que se preparan para consumir en días subsiguientes, y que deben ser refrigeradas adecuadamente y consumidas entre las primeras 48 a 72 horas de elaboradas
- b) Envasadas: que se preparan para consumo en los meses siguientes.

2) Industriales.

I. Precauciones para la elaboración de conservas domésticas no envasadas.

- a. Elegir productos frescos de buena calidad.
- b. Higienizar perfectamente los vegetales antes de ser utilizarlos en la preparación, lavando con abundante agua hasta arrastrar todo tipo de suciedad, incluidos tierra y polvo (recordar que el suelo es el principal reservorio de esporas).
- c. Preparar siempre que sea posible la cantidad de alimentos necesarios para una sola comida, especialmente cuando no se dispone de “freezer” con temperaturas de -20°C.
- d. No colocar alimentos en la parte general del refrigerador (<6°C), en recipientes con cierre hermético, como los que existen en el comercio.

Estos envases fueron diseñados para conservar alimentos en el "freezer", cuya temperatura es de -20°C .

- e. Enfriar rápidamente restos de comida de alimentos cocidos que se deseen ingerir fríos y todos aquellos que requieran una espera prolongada hasta su ingestión.

Para ello podrá sumergirse el recipiente que los contiene en agua fría, la que será renovada hasta lograr que el alimento alcance la temperatura ambiente. Luego llevar de inmediato al refrigerador.

- f. Mantener carnes y verduras cocidas, como también otros productos, a temperaturas que no sobrepase los 2° a 6°C y los pescados y mariscos crudos o cocidos a temperatura inferior a 2°C durante 48 horas como máximo.
- g. Volver a calentar, siempre que resulte factible, los alimentos inmediatamente antes de su ingestión.

II. Precauciones para la elaboración de conservas domésticas envasadas.

- a. Evitar la preparación de conservas domésticas envasadas si no se poseen los conocimientos y los elementos necesarios para una elaboración adecuada (regulación de pH, a_w , tratamiento térmico "esterilización"). Esta recomendación se basa, en que por lo general una vez envasado los productos se "esterilizan" a temperatura de agua en ebullición (baño de agua, o también llamado "baño María"), a $\leq 100^{\circ}\text{C}$, dependiendo de la presión atmosférica de la región. Esta temperatura, no es suficiente para destruir las esporas del microorganismo, existiendo datos experimentales donde esporas resistieron 100°C hasta 6 horas. Tener en cuenta que para destruir las esporas, se requieren temperaturas de esterilización cercanas a los 121°C durante 15 a 20 minutos (dependiendo del tipo de alimento). Por lo que pueden sobrevivir en alimentos sólo calentados, y que mantenidos en condiciones no adecuadas y a temperaturas por arriba de los 4°C , puede dar lugar al desarrollo de la letal toxina y responsable de la grave intoxicación.

No obstante, y si se decide prepararlas, tener en cuenta las consideraciones a. y b. del apartado anterior.

- b. No se recomienda consumir productos directamente del envase, antes deben ser sometido a calentamiento para destruir la potencial presencia toxinas, aún cuando los mismos no presenten signos de alteración.
- c. Someter los alimentos antes de su consumo, siempre que sea factible, a temperatura cercana a 100°C (agua en ebullición) durante 30 minutos, a fin de destruir la toxina (termolábil). Preferentemente con el envase cerrado y sumergido en suficiente cantidad de agua.

Nota: No se aconseja mantener el alimento previamente calentado para su consumo más de 72 horas en heladera, caso contrario se aconsejable repetir el procedimiento de calentamiento (30 minutos a 100°C) antes de volverlo a ingerir, aunque sea del mismo envase.

- d. Descartar todo alimento que se considere sospechoso, teniendo en cuenta las siguientes modificaciones que indican alteración:
 - Cambios en el color y/o la consistencia del producto.
 - Olor desagradable o no característico.
 - Turbiedad no habitual del líquido en ese tipo de producto.
 - Sabor anormal.
 - Pérdida de la acidez normal (pH superior a 4,5, si se cuenta con tira detectora de pH).
 - Tapa hinchada (en estos casos descartar sin remover la tapa).
 - Expulsión de gas al abrir los recipientes.

Importante: el desarrollo de *C. botulinum* y la presencia de toxina botulínica generalmente no producen ningún cambio identificable en los caracteres organolépticos, ni expulsión de gas detectable al abrir el envase.

Absténgase de probar alimentos que presenten cualquier signo de alteración, ya que puede resultar fatal.

Descártelos sin reparo.

En el caso de haberlo probado y detectar sabor anormal, no deglutir el alimento y enjuagar la boca repetidamente con agua.

Si se tratase solamente de una sospecha, someterlo al calentamiento indicado antes de efectuar la prueba de degustación, o mejor aún antes de abrir el envase.

III. Precauciones para la elaboración de conservas industriales.

- a. Seguir estrictamente las normas tecnológicas establecidas para los procesos industriales de elaboración, que aseguran la destrucción de las esporas, o inhibición de su germinación y/o desarrollo de *Clostridium botulinum* y producción de toxina, teniendo en cuenta que la efectividad de dichos procesos está en relación con el tipo de producto, la carga bacteriana inicial, el pH, la a_w , distribución del alimento dentro de los recipientes, la estructura del producto y el tamaño de los envases.
- b. Deberán tenerse en cuenta además, las normas internacionales para la distribución de los envases dentro de las retortas (autoclaves) para evitar la formación de "sacos de aire" que impidan una correcta esterilización. Además pueden utilizarse las combinaciones de pH, cloruro de sodio (modificación de a_w) y otros aditivos autorizados limitantes del desarrollo de *C. botulinum*.
- c. Deberán cuidarse estrictamente las condiciones de manipulación, conservación, transporte y distribución a las bocas de expendio, a fin de evitar el deterioro de los envases ya que las abolladuras u otros daños en los mismos pueden producir fallas, fugas o microfugas imperceptibles en su superficie que pueden permitir contaminación desde el exterior.

IV. Educación para la Salud

- a. Preparar material educativo para la población en general, en especial para residentes en áreas del país donde es habitual la patología. Dicho material debe contener información sobre la causa de la enfermedad, los alimentos de riesgo y las precauciones para la preparación de conservas y otros alimentos, y antes de su consumo.
- b. Difundir el material educativo en medios masivos de comunicación y en escuelas con material adecuado para cada nivel educativo, desde los primeros grados.

Finalmente, la mejor manera de reducir al mínimo los riesgos de intoxicación botulínica por alimentos es optimizando la acción preventiva mediante:

- (1) optimización de los procedimientos tecnológicos en la elaboración industrial;

- (2) mayores y más enérgicas medidas en los controles de calidad; y
- (3) utilización de estrictas normas de elaboración en el envasado hogareño para evitar -o por lo menos disminuir- los riesgos del desarrollo de *C. botulinum*.

Especialmente en cuanto a:

- a. Correcta higiene para minimizar la contaminación.
- b. Control de pH y sal, como barreras para interferir el desarrollo del agente y la toxinogénesis.
- c. Tratamiento térmico final “esterilizante” (que difícilmente eliminará las esporas presentes).

No obstante, antes de consumir cualquier alimento envasado (casero o industrial) debe tomarse la precaución de calentar en baño de agua hirviente, durante no menos de 30 minutos (para recipientes de no más de 1 kg de capacidad), todo envase (lata o frasco) antes del consumo, para inactivar la toxina que es termolábil. No es conveniente exceptuar aquellos alimentos que integrarán platos que durante su preparación se sometan a cocción ya que la ingestión accidental o contacto con mucosas, de pequeñas proyecciones del contenido al abrir y/o vaciar el envase, podría ser mortal. Luego de este tratamiento, si el alimento no va a ser consumido inmediatamente, es conveniente refrigerarlo por no más de tres (3) días.

Nota: el volumen de agua debe superar ampliamente al volumen del envase, y el calentamiento debe ser lento para permitir una mejor difusión del calor al centro del envase, más aún si se trata de envases de vidrio que es un mal difusor del calor.

VIII. MEDIDAS A TOMAR FRENTE A UN CASO DE BOTULISMO ALIMENTARIO

Todo caso sospechoso de botulismo, debe ser considerado como un posible brote, que puede afectar a familiares u otras personas que posiblemente hayan consumido el alimento contaminado, por lo que se deberá comenzar de inmediato con la búsqueda de nuevos casos.

Ante un brote de botulismo se tomarán las siguientes medidas, de manera simultánea, dada la importancia vital que revisten.

A. Medidas con cada uno de los pacientes.

- 1) Internación del enfermo en una Unidad de Cuidados Intensivos.
En caso de no disponer en la localidad, derivar con médico a centro de mayor complejidad que posea equipo de asistencia respiratoria mecánica disponible.
- 2) Siempre recolectar sangre, heces y contenido gástrico del intoxicado. La extracción de sangre debe realizarse ANTES de comenzar el tratamiento específico con la antitoxina.

B. Medidas con el alimento incriminado.

- 1) Rescate y retención inmediata de los alimentos y envases involucrados (tengan o no restos de alimento), para ser remitidos al laboratorio de referencia.

No se debe descartar ningún alimento como posible vehículo de la toxina, todos sin excepción deben presumirse involucrados. En un brote, por ejemplo, se identificaron las empanadas fritas de carne y choclo como alimento tóxico, y en otro una ensalada rusa.
- 2) En caso de ser de elaboración industrial, los organismos pertinentes deberán retirar de las bocas de expendio el lote involucrado y emitir un alerta por los medios de difusión masiva para evitar su consumo. Por otro lado la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) hará lo propio con el fin de evitar su comercialización y consumo.
- 3) El Ministerio de Salud emitirá una alerta para los centros de atención de pacientes.

C. Información que se debe recabar.

- 1) Sobre los alimentos.
 - a. Alimentos ingeridos en las últimas 24 a 48 horas.
 - b. Lugar, fecha y circunstancias en que fue ingerido.
 - c. Cantidad ingerida.
 - d. Tiempo transcurrido entre la ingestión y el comienzo de los síntomas.
 - e. Estado de conservación, olor, color, aspecto y presencia de gases.
 - f. Tipo de elaboración (casera/industrial) y fecha de elaboración.

g. Si el alimento es de elaboración industrial:

- a. Marca de fábrica, fecha de elaboración/vencimiento, identificación de lote.
- b. Conservar el rótulo que permitirá conocer los datos citados y los del industrial elaborador. Contactar inmediatamente con la fábrica.
- c. Lugar de venta del alimento.

h. Si el alimento es de elaboración casera:

- a. Nombre y dirección de la persona o la familia que lo elaboró.
- b. Lugar donde se consumió.

Esto con el fin de advertir inmediatamente a quien lo elaboró, a convivientes del caso y a otros posibles tenedores de envases del alimento.

2) Sobre otras personas expuestas al riesgo.

- a. Personas que ingirieron o presuntamente ingirieron el mismo alimento, en el mismo lugar o en la misma oportunidad, o en otros lugares.
- b. Personas que probablemente compraron el mismo tipo de alimento y que aún no lo ingirieron (alerta).

D. Medidas que se deben tomar con las personas que constituyen casos sospechosos.

Definición de caso sospechoso: toda persona relacionada al brote, que consumió el mismo alimento y que no tiene sintomatología aún, puede encontrarse dentro del período de incubación de 48 a 72 horas.

1. Medidas específicas de diagnóstico y tratamiento.

- a) Obtener muestras de sangre y contenido intestinal para detectar la presencia de toxina circulante y aislar la cepa de *C. botulinum* involucrada.
- b) Si aparece sintomatología y evolución típica, tratar con antitoxina, mientras se espera el resultado de las muestras remitidas previamente.

2. Medidas inespecíficas.

Son medidas tendientes a acelerar la eliminación de la probable presencia de toxina.

- Lavado gástrico, si no pasó más de 6 horas de la ingestión. Guardar material gástrico,
- Purgantes y/o enemas evacuantes, para acelerar la eliminación de toxina.

E. Notificación.

La notificación además de aportar información epidemiológica es de vital importancia para:

- Envío inmediato de la antitoxina botulínica para el tratamiento. Se debe recordar que la antitoxina botulínica no está disponible en todos los establecimientos, sino que se entrega contra pedido para reposición y refuerzo en caso de brotes. Actualmente existe una pequeña reserva en los Ministerios de Salud provinciales, provisto por el nivel Central.
- Toma de medidas tendientes a evitar la aparición de otros brotes por el mismo alimento.
- Toma de medidas legales, inspección de fábricas, clausura, retiro de lotes involucrados de las bocas de expendio, emisión de alertas.

IX. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Cai S, Sarkar HK, Singh BR (1999) Enhancement of the endopeptidase activity of botulinum neurotoxin by its associated proteins and dithiothreitol. *Biochemistry* 38(21):6903-6910.
2. Centers for Disease Control (1998). Botulism in the United States, 1899-1996. Handbook for epidemiologists, clinicians and laboratory workers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.
3. Division of Communicable Disease Control, California Department of Public Health. Infant Botulism Treatment and Prevention Program. <http://www.infantbotulism.org/>
4. Fernández RA, Ciccarelli AS (1999). Botulism: laboratory methods and epidemiology. *J Anaerobe* 5(3/4):165-168.
5. Fernández RA, Bianco MI, Moreno EI (2009). "Inhibition of *Clostridium botulinum* by lactic acid bacteria. Preliminary assay". III Simposio Internacional de Bacterias Lácticas II Encuentro de la Red Argentina de Bacterias Lácticas (Red-BAL). San Miguel de Tucumán.
6. Fernández Rafael A. y Silvestre Alejandro, *Clostridium botulinum*. Disponible en: <http://www.comersinriesgos.com/?p=29>
7. Giménez DF, Ciccarelli AS (1967). A new type of *Clostridium botulinum*. *Proc. Intern. Symp. Food Micro-biol Moscow 9th* (1966):455-458.
8. Giménez DF (1984). *Clostridium botulinum* subtype Ba. *Zb. Bak. Hyg A* 257:68-72.
9. Hauschild AHW, Hilsheimer R, Weiss KF, Burke RB (1988). *Clostridium botulinum* in honey, syrups, and dry infant cereals. *J Food Protection* 51:892-894.
10. Jacobson MJ, Lin G, Raphael B, Andreadis J, Johnson EA (2008). Analysis of neurotoxin cluster genes in *Clostridium botulinum* strains producing botulinum neurotoxin serotype A subtypes. *Appl Environ Microbiol* 74(9):2778-2786.
11. Lúquez C, Bianco MI, de Jong LIT, Sagua MD, Arenas GN, Ciccarelli AS, Fernández RA (2005). Distribution of botulinum toxin-producing clostridia in soils of Argentina. *Appl Environ Microbiol* 71(7):4137-4139.
12. Mellado P, Court J, Mellado L. Botulismo. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2006/Botulismo.pdf>.
13. Midura TF (1979). Laboratory aspect of infant botulism in California. *Rev Infect Disease* 1:652-655.
14. Montecucco C. and Molgó J. (2005). Botulinic neurotoxins: revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol* 5(3):274-279.
15. US Centers for Disease Control and Prevention. CDC MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report (2006). June 16, 2006/53(53):1-79. Atlanta. USA.

16. Raphael BH, Choudoir MJ, Lúquez C, Fernández R, Maslanka SE (2010). Sequence diversity of genes encoding botulinum neurotoxin type F. *Appl Environ Microbiol* (AEM) 76(14):4805–4812.
17. Satorres SE, Alcaráz LE, Fernández RA, Centorbi ON (1999). Isolation of *Clostridium botulinum* in medicinal plants. *Anaerobe* 5:173–175.
18. Suen, Jane C.; Hatheway, Charles L.; Steigerwalt, Arnold G.; Brenner, Don J. (1988), "*Clostridium argentinense* sp. nov.: A Genetically Homogeneous Group Composed of All Strains of *Clostridium botulinum* Toxin Type G and Some Nontoxigenic Strains Previously Identified as *Clostridium subterminale* or *Clostridium hastiforme*", *International Journal of Systemic Bacteriology* 38 (4): 375–381
19. Who Global Salm Surv. Manual de Procedimientos Diagnóstico de Botulismo en muestras clínicas y de alimentos. 2007
20. Guía de vigilancia epidemiológica, prevención y tratamiento del botulismo, Dirección Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades, Sector Vigilancia Epidemiológica, Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente. Rep. Argentina, 1981
21. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1167–73.
22. Reddy P, Bleck TP. *Clostridium botulinum* (Botulism). Chapter 245 pages 3097-3102. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases Seventh Edition, 2012
23. San Juan JA. Botulismo período 1984-1998 –Anaerobe Society of the Americas. Congreso Internacional sobre Bacterias Anaerobias e Infecciones por Anaerobios, Buenos Aires - Argentina, Abril 1998.
24. Grenda T, Kukier E., Kwiatek K. (2014). Methods and difficulties in detection of *Clostridium botulinum* and its toxins. *Polish Journal of Veterinary Sciences* Vol. 17, N° 1 (2014) 195-205.
25. Investigational Heptavalent Botulinum Antitoxin (HBAT) to Replace Licensed Botulinum Antitoxin AB and Investigational Botulinum Antitoxin E. *Weekly*, March 19, 2010 / 59(10);299.
26. 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.
27. Sevcik C, Salazar V, Diaz P, D'Suze G. Initial volume of a drug before it reaches the volume of distribution: pharmacokinetics of F(ab')₂ antivenoms and other drugs. *Toxicon* 2007;50:653–65.
28. CDC. New telephone number to report botulism cases and request antitoxin. *MMWR* 2003;52:774.

ANEXO I

PROTOCOLO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

BOTULISMO ALIMENTARIO CIE 10 A05.1

Justificación

Es una enfermedad tóxica grave que ocurre por acción de la toxina producida por el *Clostridium botulinum*. Es una enfermedad neuroparalítica potencialmente letal tratable y prevenible. La rápida administración de antitoxina reduce a menos del 10% la letalidad, y la identificación oportuna del vehículo (alimento) previene casos adicionales. La vigilancia es necesaria entonces para el tratamiento temprano de los casos, la detección de casos secundarios, la identificación de la fuente y la planificación de las intervenciones.

Descripción

El botulismo alimentario es una de las cuatro formas reconocidas correspondientes a diferente patogenia: (1) intoxicación: por ingestión de toxina preformada en un alimento; y (2) toxiinfección: por colonización y toxinogénesis *in situ* de heridas, o del intestino en lactantes (hoy la forma más frecuente de la enfermedad en Argentina y USA) o en adultos (muy raro, en personas con alteraciones del tracto intestinal anatómicas o funcionales importantes). Existen dos formas adicionales, el **botulismo iatrogénico** por uso inadecuado de toxina botulínica en estética o terapéutica, y el **botulismo de origen no determinado**, que incluye casos confirmados por el laboratorio en los que no se pudo determinar el origen.

Diagnóstico diferencial

La disfunción neurológica plantea la mayor dificultad diagnóstica con Síndrome de Guillán-Barré, Síndrome de Lambert-Eaton, Poliomielitis, y otros. También con otras intoxicaciones alimentarias de diferentes orígenes.

Agente

El botulismo es causado por las neurotoxinas producidas por *Clostridium botulinum*, un microorganismo anaerobio estricto, formador de esporas. Casi todos los brotes en humanos son causados por los tipos A, B, E y eventualmente F.

Transmisión

El botulismo alimentario se adquiere por ingestión de alimentos en que se ha formado la toxina, principalmente por falta de higiene durante su elaboración, o calentamiento “esterilizante” inadecuado posterior al envasado.

Reservorio

Las esporas del *Clostridium botulinum* están distribuidas extensamente en el suelo y a menudo se las identifica en productos de la agricultura. Las conservas elaboradas sin respetar las buenas prácticas, pueden estar contaminadas con estas esporas donde, bajo condiciones adecuadas, se genera la letal toxina.

- pH superior a 4,5
- Disminución insuficiente de la a_w por agregado de sales o azúcares. Máximo 0,97 para la producción de toxina E, 0,95 para la A y 0,94 para la B.
- Conservación, durante un tiempo a temperatura superior a 3-4° C
- Destrucción de otros gérmenes por salazón, calentamiento suave, ahumado, u otros medios y sobrevida de las esporas de *C. botulinum*. Con el agravante de que elimina “competencia”.

Incubación

Los síntomas neurológicos del botulismo de origen alimentario suelen manifestarse al cabo de 12 a 36 horas, a veces varios días después (hasta 10 como máximo en casos excepcionales) del consumo del alimento contaminado. La presentación del cuadro clínico y su gravedad es proporcional a la cantidad de neurotoxina preformada que se ingiere. Recordar que la toxina no siempre se distribuye uniformemente en todo el alimento, depende de la consistencia y homogeneidad del mismo, principalmente si consiste en mezcla de líquido y sólidos de tamaño grande.

Período de transmisibilidad

No hay transmisión de la enfermedad de persona a persona.

Distribución mundial

Se observan casos esporádicos y brotes en zonas en que predomina la preparación de conservas caseras. Rara vez los casos son consecuencia de productos procesados comercialmente. En nuestro país se han reportado brotes en: Buenos Aires, Mendoza, Neuquén, Córdoba, Santa Fe, Tucumán, La Pampa, San Juan, Santiago del Estero, Río Negro, Chubut y Tierra del Fuego.

Definición de caso

- 1) Caso sospechoso: Toda persona que presente visión borrosa, seguida de diplopía, disfagia y sequedad de mucosas, a las que se les agrega ptosis palpebral, siempre de presentación bilateral y descendente, con conservación de la conciencia.
- 2) Caso confirmado: Caso sospechoso con la identificación de la toxina botulínica específica en el suero, en las heces, en el vómito, en el aspirado gástrico o en el alimento sospechoso o que presente nexo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio.

3) Modalidad de vigilancia

- a) Estrategia: Clínica – Laboratorio.
- b) Modalidad: individual.
- c) Periodicidad: inmediata.
- d) Instrumento de recolección: Individual en Ficha específica (ver anexo) C2 y SIVILA

Medidas de prevención y control

De nivel individual:

Al paciente:

- a) La atención al paciente debe ser inmediata. Puede requerirse internación en unidad de cuidados intensivos y asistencia respiratoria mecánica. La solicitud de la antitoxina botulínica debe realizarse a la Dirección de Epidemiología o al área equivalente local. Puede obtenerse asesoramiento telefónico en los teléfonos del Directorio que se encuentra en el Anexo II.
- b) Las muestras de suero para el diagnóstico de laboratorio deben recogerse antes de la administración de la antitoxina botulínica, y se requerirá que se envíe el resumen de historia clínica.
- c) Se dispondrá, en principio, la entrega de 1 o 2 frascos de antitoxina (dependiendo de las unidades antitóxicas del producto biológico que figuran en la etiqueta o en el prospecto) por paciente sospechoso. El tratamiento con antitoxina debe iniciarse lo más precozmente posible, una vez confirmado el diagnóstico por el laboratorio. En ciertos casos no

se espera la confirmación diagnóstica, dependiendo de la gravedad del paciente acompañado de una fuerte sospecha clínica y epidemiológica.

- d) No se administrará antitoxina si transcurrieron 5 días o más de evolución desde el comienzo de los síntomas graves (hipotonía, déficit de pares craneales, trastorno en la mecánica ventilatoria). La razón de esto es que prácticamente ya no será efectiva por no haber posiblemente toxina circulante.
- e) La administración de antitoxina se realizará preferentemente por vía intravenosa, por infusión lenta, diluida 1/10 en solución salina isotónica.
- f) Notificación inmediata del profesional que asiste al paciente, y del laboratorio que recibe muestra de caso sospechoso (Clínica, Laboratorio Clínico), al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud y al vigilante epidemiológico o responsable de esta área en el servicio de salud, quienes serán los responsables de que se concluya la investigación epidemiológica.

De nivel comunitario

Acciones coordinadas de las áreas de Epidemiología, Bromatología, Centros de salud y Laboratorio de referencia.

TOMA DE MUESTRAS

| Enfermedad | Tipo | Nº de muestras y cantidad | Momento de la recolección | Recipiente | Conservación | Transporte |
|-----------------------|--|---------------------------|---------------------------|---|-------------------------|---|
| Botulismo alimentario | Sangre | Mínimo 6-7 ml de suero | Ante la sospecha | Frascos estériles cerrados herméticamente y rotulados | Refrigerar. NO congelar | En el menor tiempo posible en envase adecuado o (triple envase) |
| | Heces espontáneas o enema salina o lavado rectal | 5 gr o lo que se obtenga | | | | |

BOTULISMO (todos los tipos)
 FICHA DE NOTIFICACIÓN Y PEDIDO DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

ARGENTINA NOS INCLUYE

Ministerio de Salud
 Presidencia de la Nación

Definición de caso sospechoso: Toda persona que presente visión borrosa, seguida de diplopía, disfagia y sequedad de mucosas a las que se le agrega ptosis palpebral, siempre de presentación bilateral y descendente, afebril y con conservación del estado de conciencia.

Caso Confirmado: Caso sospechoso con identificación de la toxina botulínica en suero; o en contenido gástrico; o en contenido intestinal (materia fecal); o en alimento consumido o que tenga nexa epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio.

Todo caso de botulismo deberá adelantarse por la vía más rápida a la autoridad sanitaria local y notificarse de manera inmediata en el módulo de vigilancia clínica del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud.

TIPO DE BOTULISMO: (marcar con una x): **ALIMENTARIO** **LACTANTE** **HERIDA** **OTROS**

ESTABLECIMIENTO DE INTERNACIÓN

Establecimiento: _____ Fecha de Notificación: / /

Provincia: _____ Departamento: _____ Localidad: _____

DATOS DEL MÉDICO

Apellido y Nombre: _____
 Tel. Celular: _____ Correo electrónico: _____

IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Apellido y nombres: _____ Documento: Tipo y N° _____
 Fecha de nacimiento: / / Edad en años/meses¹: _____ Sexo: M () F () _____
 Domicilio real (lugar donde pernocta en el momento actual): _____
 Calle _____ N° _____ Referencia de ubicación (si el domicilio no es exacto) _____
 Localidad _____ Departamento _____
 Provincia _____
 Teléfono.: _____ Teléfono alternativo _____

DATOS CLINICOS:

HC N° _____
 Fecha de inicio de los síntomas: / / Fecha de la primera consulta: / /
 Fecha de internación: / /

Uso de ARM **SI** **NO**

Condición de alta: **SI** **NO** Curado Derivado Fallecido

Empleo de antitoxina: _____ Demora en administrarla (marcar lo que corresponda con una x) <24hs 24 a 48 48 y +

DATOS EPIDEMIOLOGICOS:

A) Alimento sospechoso _____ **Industrial** **SI** **NO** Casero: **SI** **NO**

Fecha ingestión alimento sospechoso: / /

b) Lactante: De 2 a 12 días antes de síntomas:

1. Consumió?: miel **SI** **NO** infusiones **SI** **NO**
2. Reparación o remodelación en domicilio? **SI** **NO**
3. Limpieza de alfombras? **SI** **NO**

c) Heridas: De 4 a 14 días antes de síntomas:

1. Ocurrió una herida? **SI** **NO**
2. Tipo (marcar): Quirúrgica **SI** **NO** Accidental **SI** **NO**
3. Usuario de drogas IV: **SI** **NO**

d) Otros

Inhalación: **SI** **NO** Intestinal: **SI** **NO**
 Uso terapéutico: **SI** **NO** Accidente de laboratorio: **SI** **NO**
 Origen no determinado: **SI** **NO**

¹ Usar meses para los menores de dos años.

PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS INTOXICACIONES

LABORATORIO AL QUE FUERON REMITIDAS LAS MUESTRAS: _____

Las muestras deberán ser notificadas a través del módulo SIVILA del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud de manera inmediata y derivada la información al laboratorio de referencia, quien agregará los estudios y resultados. Se emitirá un mail de alerta ante cada una de las intervenciones de los laboratorios en el sistema.

Fecha de derivación

Muestras remitidas para diagnóstico:

| | | | |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Resto alimentario | SI <input type="radio"/> | NO <input type="radio"/> | Fecha de toma: |
| Material de herida | SI <input type="radio"/> | NO <input type="radio"/> | Fecha de toma: |
| Suero: | SI <input type="radio"/> | NO <input type="radio"/> | Fecha de toma: |
| Heces/lavado rectal | SI <input type="radio"/> | NO <input type="radio"/> | Fecha de toma: |
| Vómito/lavado gástrico | SI <input type="radio"/> | NO <input type="radio"/> | Fecha de toma: |

Firma y sello del médico tratante

ANEXO II: OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO:

A continuación se presentan otras pruebas utilizadas como alternativa al bioensayo.

b) Pruebas alternativas al bioensayo.

En la actualidad el bioensayo permanece como el método “estándar de oro” aprobado por la AOAC (Association of Official Analytical Chemist) debido a su sensibilidad, especificidad y al hecho de que ante la posibilidad de que existan serotipos sin haber sido descubiertos, es el único método que asegura la detección de la neurotoxina. Sin embargo, se encuentran en desarrollo distintos métodos biológicos, celulares, inmunológicos, y de biología molecular tales como los que se detallan a continuación.

1. Biológicos:

1.1.1. Test CMAP: (Compound muscle action potential) se realiza en ratas en las que se mide de forma directa la señal de transmisión neuromuscular, pudiendo cuantificar la concentración de la toxina. Presenta un buen límite de detección, pero su mayor desventaja es que se debe conocer el tipo de toxina previamente al análisis impidiendo así su uso como método diagnóstico.

2. Celulares:

1.2.1. CBPA: (Cell-Based Potency Assay) Test *in vitro* desarrollado por BOTOX® en el que se mide la unión de las toxinas a los receptores, su translocación y actividad enzimática. Se utilizan líneas celulares neuronales y no-neuronales.

1.2.2. NCB: (Neuronal cell-based assay) Es un modelo que requiere todos los pasos de intoxicación celular y acción de la toxina sobre las proteínas del complejo SNARE, presenta elevada sensibilidad pero sus limitaciones respecto del bioensayo son la distribución, “clearance”, difusión, transporte y otros parámetros. Se utiliza para determinar la potencia de las toxinas, detección cuantitativa de anticuerpos neutralizantes y como modelos para investigación.

1.3 Inmunológicos:

1.3.1 ELISA: se utiliza el típico ELISA sándwich basado en la unión de anticuerpos específicos a las toxinas y aparición de coloración o fluorescencia que debe ser leída en un lector de ELISA para determinar su positividad. El inconveniente del método es la baja sensibilidad comparado con el bioensayo en ratón y las reacciones cruzadas.

1.3.2 TRF: ELISA modificado basado en quelatos de lantánidos con propiedades fluorescentes. Da resultados más fiables que los ELISA comunes.

1.3.3 Endopeptidase-ELISA: ELISA modificado que hace uso de la actividad enzimática de las toxinas y sus sustratos (proteínas SNARE). Tiene el potencial de reemplazar el método de referencia ya que sólo detecta toxina biológicamente activa y tiene buen límite de detección, pero sólo se ha probado para la Toxina A.

1.3.4 ECLIA: (Electrochemiluminiscence immunoassay) Difiere del ELISA en el anticuerpo revelador que se utiliza ya que se encuentra marcado con una sustancia que se torna luminiscente en presencia de potencial eléctrico. Su límite de detección depende de la matriz en la que se encuentre la toxina así como del tipo de toxina en sí, sin embargo la sensibilidad es menor que en ELISA convencionales. Se han visto reacciones cruzadas entre toxinas.

1.3.5 ALISSA: (Assay with a large immunosorbent surface area) es un ELISA modificado pero ha demostrado tener menor sensibilidad que el método original.

1.3.6 Luminex xMAP®: técnica que utiliza anticuerpos mono y policlonales para reducir resultados inespecíficos conjugándolos en microesferas (beads) permitiendo la detección de múltiples epitopes en una sola muestra.

1.3.7 Inmunocromatografía: tiras reactivas basadas en la reacción Ag-Ac (similares a las que se utilizan para los test de embarazo) cuya reacción específica resulta en un cambio de coloración en la zona de la tira donde se encuentran los Ac. Desafortunadamente la sensibilidad del método es muy baja.

1.4 Método basado en Cromatografía y Espectrometría de Masa:

Se basa en que la cadena liviana de las toxinas es una zinc-proteasa y cliva las proteínas del complejo SNARE en posiciones específicas. Así, dicho complejo se utiliza como sustrato *in vitro* para detectar la actividad enzimática mediante la medición de los productos de clivaje por espectrometría de masa, generalmente utilizando tecnología MALDI-TOF MS. Se puede hacer medición tanto cuali como cuantitativa de la toxina.

Este método se encuentra validado en una de las disposiciones del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) para el diagnóstico, pero debido a la posibilidad de la existencia de neurotoxinas no identificadas (nuevas) no reemplaza al método de referencia.

1.5 Biología molecular.

1.5.1 PCR: se han desarrollado distintos tipos de PCR tales como aquellas que detectan el gen NTN1 (que codifican proteínas no tóxicas/no hemaglutinantes),

real time PCR, reverse transcription PCR, nested PCR. En estas técnicas se detecta directamente *C. botulinum*, pero no la toxina o su actividad. Se ha visto que la sensibilidad de las PCR es altamente influenciada por la matriz en la que se encuentre el ADN, así, se logra elevar la sensibilidad del método haciendo una extracción previa y limpieza del material genético. Otro inconveniente de estas técnicas es que los genes contenidos en bacteriófagos se pueden perder en los cultivos, generando falsos negativos.

1.5.2 Inmuno-PCR: La conexión de métodos inmunológicos y PCR podría ser usado sobre todo para toxinas que se encuentran en bacteriófagos y toxinas que tienen estructura en mosaico como C y D, lo que no se consigue actualmente con las metodologías por separado.

1.5.3. Hibridización Southern blot: Técnica que necesita extracción previa del ADN para poder ser detectado, combinando transferencia de fragmentos de ADN separados por electroforesis a una membrana de filtro y posterior detección de los fragmentos por hibridización con probes (sondas de hibridación). Presenta las mismas limitaciones que las PCR.

ANEXO III. DIRECTORIO DE INSTITUCIONES DE REFERENCIA

LABORATORIOS DE REFERENCIA PARA DIAGNÓSTICO DE BOTULISMO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS – ANLIS – “Dr. Carlos Malbrán”. SERVICIO DE BACTERIOLOGIA SANITARIA.

Responsable: Dra. Maria Isabel Farace

Dirección: Av. Vélez Sársfield 563 – CP 1281 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel / Fax: (11) 4303-2333 int 103 – (11) 4303-1806.

Particular: (11) 4292-2143 o 4299-7597. Celular (11) 15-5765-8760

E-mail: mifarace@anlis.gov.ar, mifacace@hotmail.com

Tipo de asistencia que brinda: diagnostico de laboratorio y asesoramiento

Horario de atención: lunes a viernes de 7.00 a 19.00 hs. Se reciben muestras por guardia fuera de ese horario, incluyendo feriados y fines de semana.

Guardia Técnica: Sr. Claudio De Nicola. Tel: (11) 4303-1806. Celular: (11) 15 5970-2047.

Otros responsables: Dr. Edgardo Castelli. Celular: (11) 15 6148-9346 – Part. (11) 4583-6314

Dr. Diego Ruggeri. Celular: (11) 156-782-6964

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS – DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA - ÁREA MICROBIOLOGÍA – LABORATORIO DE BOTULISMO

Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza

Responsable: Dr. Rafael A. Fernández

Dirección: Av. Libertador 80. Centro Universitario. (5500) Mendoza. Argentina.

Tel: (261) 449 4112 y (261) 4135000 int 2626. Fax FCM Decanato (261) 449 4047.

E-mail: rafael.fernandez@fcm.uncu.edu.ar

Tipo de asistencia que brinda: Laboratorio de Diagnóstico. Asesoramiento personal y telefónico

Horario de atención: lunes a viernes de 09:00 a 16:00. Fuera de horario o en día no laborable comunicarse al celular particular: (261) 655-2277.

Alternativa: Comunicarse con Dra. Paula Cuervo: Cel (261) 610-4167. E-mail: paulacuervo84@gmail.com.

INSTITUCIÓN PRODUCTORA DE ANTITOXINA

INSTITUTO BIOLÓGICO “DR. TOMÁS PERÓN” DE LA PLATA

Dirección: Colectora de Av. Antártida Argentina e/ 525 y 526 - CP 1900 –Tolosa – La Plata

Tel. (0221) 424-6090 ó 483-2039 Fax (0221) 421-7630

E-mail: lcsp@ms.gba.gov.ar

Página web: www.ms.gba.gov.ar/Laboratorio/index.html

Horario de atención: lunes a viernes de 07.00 a 14.00 hs

DISTRIBUCIÓN DE ANTITOXINA

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE ENFERMEDADES ZONÓTICAS (PRONCEZ) - DIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA

Dirección: Av. 9 de Julio 1925, piso 9 C1073ABA – CABA

Tel: (11) 4379-9043

<http://www.msal.gov.ar/zoonosis/>

INSTITUCIONES DE REFERENCIA EN ASISTENCIA Y/O INFORMACIÓN SOBRE BOTULISMO

TERAPIA INTENSIVA - HOSPITAL DE INFECCIOSAS F. J. MUÑIZ – MINISTERIO DE SALUD – GCBA

Responsables: Dr. Jorge San Juan – Dra. Cristina Noguera

Celular Guardia Emergencia Epidemiológica Ministerio Salud GCBA: 113560-2160

Dirección: Uspallata 2272 - CP 1282 – Ciudad de Buenos Aires

Tel: (011) 4304–2180/4305-0357.

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica

Guardia del Hospital Muñiz (las 24 horas): (011) 4305- 7969 (Directo Terapia Intensiva) y

Celular Guardia Terapia Intensiva: 115714-3225

LABORATORIO DE TOXINOPATOLOGÍA - Centro de Patología Experimental y Aplicada - Facultad de Medicina - UBA

Responsable: Dr. Adolfo R. de Roodt

Dirección: José E. Uriburu 950 5° piso- CP C1027AAP – CA de Buenos Aires

Tel: (011) 4508-3602

E-mail: aderoodt@gmail.com

Tipo de asistencia que se brinda: Personal y telefónica

Horario de atención: lunes a viernes de 14.00 a 20.00 hs

INSTITUTO NACIONAL DE ALIMENTOS (INAL) - Departamento de Vigilancia Alimentaria

Responsable: Bioq. Teresa Velich

Dirección: Estados Unidos 25. C.P. 1101, Capital Federal.

Tel: (11) 4340-0888/9 - 4340-0800 int: 3537/ 3526. Fax: 4340-0888 o 4342-4578

Teléfono Cobro Revertido: 0800-222-6110

E-mail: vigi.alimentaria@anmat.gov.ar

Horario de atención: lunes a viernes de 8.00 a 17.00 h.

0800-333-1234 de lunes a domingo de 8 a 20 horas

CENTROS DE INFORMACIÓN, ASESORAMIENTO Y ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA REPÚBLICA ARGENTINA

(Según ubicación geográfica)

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES

Hospital Nacional "Prof. Alejandro Posadas"

Responsable: Dra. María Rosa Llorens

Dirección: Av. Presidente Illia y Marconi CP 1684 – El Palomar - Pcia. de Buenos Aires

Tel: 0-800-333-0160 (011) 4658-7777 / 4654-6648 / 4469-9300 int.1102

E-mail: cniposadas@intramed.net

Página web: http://www.hospitalposadas.gov.ar/assist/servicios/tox_act.htm

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica.

Horario: todos los días 24 horas.

CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" GCBA

Responsable: Dra. Elda Cargnel

Dirección: Sánchez de Bustamante 1399 - CP 1425 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 0-800- 444-8694 (TOXI) (011) 4962-6666 Tel / Fax: 4962-2247 Fax: 4962-3762

E-mail: toxiguti@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica

Horario: todos los días 24 horas.

DIVISIÓN DE TOXICOLOGÍA

Hospital General de Agudos "J. A. Fernández" GCBA

Responsable: Prof. Dr. Carlos Damin

Dirección: Cerviño 3356 CP 1425 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (011) 4808-2655 Tel/Fax: (011) 4801-7767

E-mail: toxico_fernandez@yahoo.com

Página web: www.hospitalfernandez.org.ar/a_toxicologia.asp

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica (a profesionales).

El servicio cuenta con sala propia de internación.

Horario: todos los días 24 hs.

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"- GCBA

Responsable: Dra. María Marta Nieto

Dirección: Av. Montes de Oca 92 - CP 1270 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063 int.6217- Fax: 4307-7400

Conmutador: (011) 4363-2100/2200

E-mail: elizalde_toxicologia@buenosaires.gob.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica.

Horario: todos los días 24 horas.

SERVICIO DE TOXICOLOGÍA

Hospital Escuela "José de San Martín" UBA

Responsable: Dr. Eduardo Scarlato

Dirección: Av. Córdoba 2351 4º piso CP 1120 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (011) 5950-8804 Tel/Fax: (011) 5950-8806

E-mail: toxicologia@hospitaldeclinicas.uba.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica.

Horario: Lunes a Viernes de 8.30 a 12.00 hs.

CONSULTORIO DE TOXICOLOGÍA

Hospital Francisco Santojanni - GCBA

Responsable: Dra. Mónica Nápoli

Dirección: Pilar 950 – Consultorios Externos- Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: (011) 4630-5504

E-mail: doctoranapoli@hotmail.com

Horario: Lunes a Viernes de 9.00 a 11.00 hs.

CENTRO DE EMERGENCIAS TOXICOLÓGICAS- CETOX -

Hospital Italiano de Buenos Aires

Responsable: Dra. Flavia A. Vidal

Dirección: Juan D. Perón 4190.- CP 1181 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 0-800-444-4400 (011) 4959-0200 Int. 8285/9337 Fax: 4959-0200 int. 9337

E-mail: cetox@hospitalitaliano.org.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica.

Horario: Telefónica: todos los días 24hs, Personal: lunes a viernes de 9.00 a 20.00 hs, consultorio: lunes, miércoles y jueves

TOXIMED ARGENTINA

Servicio Privado de Toxicología Médica

Responsable: Dra. Silvia Cortese

Teléfono: Urgencias (011)15 4412 5202 /15 3576 8624/ Consultorio (011)4964 0314

Dirección: Paraguay 2342 1º A - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

E-mail: scortese@intramed.net / dra.s.cortese@gmail.com

Tipo de atención que se brinda: Personal y Telefónica.

Horario: Consultorio Martes y Jueves (con turno). Urgencias 24 hs.

PROVINCIA DE BUENOS AIRES

La Plata

CENTRO DE ASESORAMIENTO Y ATENCIÓN TOXICOLÓGICA

Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica" Pcia. Bs. As.

Responsable: Dra. Ana María Girardelli

Dirección: Calle 14, Nro.1631 - CP 1900 - La Plata - Pcia. de Buenos Aires

Tel: 0-800-222-9911 (0221) 451-5555 (directo) o 453-5901(int. 1312 u opción 2) Fax: 453-5930:

E-mail: toxicolaplata@gmail.com

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica.

Horario: Guardia todos los días 24 Hs - Consultorio Externo Lunes a Viernes 8 a 16 Hs.

Bahía Blanca

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA (NIVEL I) Y FARMACOVIGILANCIA

Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero” Bahía Blanca

Responsable: Dra. Claudia González

Dirección: Estomba 968 - CP 8000 - Bahía Blanca

Te: (0291) 459-8484 int. 2226

E-mail: toxicologia@hmabb.gov.ar

Tipo de atención que brinda: personal

Horario: lunes, miércoles, jueves y viernes de 8.30 a 14.30 hs.

Lomas de Zamora

UNIDAD DE SALUD AMBIENTAL

Municipalidad de Lomas de Zamora

Responsable: Dr. Guillermo Grau

Dirección: Metán e Iparraguirre – Barrio Lamadrid – CP – Pcia de Buenos Aires

Tel: 011 4273-8043

E-mail: grauguillermo@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: personal y telefónica

Horario: lunes a viernes de 9.00 a 14.00 hs

Pergamino

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA, ESTADÍSTICA Y TOXICOLOGÍA MUNICIPALIDAD DE PERGAMINO

Hospital Interzonal de Agudos San José

Responsable: Dra. Adriana Torriggino

Dirección: Liniers 950 esquina Italia - CP 2700 – Pergamino

Tel: (02477) 15682544/ 412239

E-mail: adrianatorriggino@hotmail.com

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica

Horario: Personal: Lunes a Viernes de 8.00 a 14.00 hs. Telefónica 24 horas.

Pilar

UNIDAD DE TOXICOLOGIA

HOSPITAL UNIVERSITARIO AUSTRAL

Responsable: Dra. María Verónica Torres Cerino

Dirección: Perón 1500 Derqui – Pilar- Pcia. de Buenos Aires

Tel: (0230) 448 2000

Tipo de atención que se brinda: Personal y guardia pasiva las 24 horas.

Días de atención: martes- miércoles y viernes de 8:30 a 14 hs.

Consultorio programado: miércoles 8 a 11 hs

E-mail: mtorres@cas.austral.edu.ar

PROVINCIA DE CHUBUT

SERVICIO DE TOXICOLOGIA

Hospital Zonal de Trelew “Dr. Adolfo Margara”

CENTRO PATAGONICO DE TOXICOLOGIA (CEPATOX)

Responsable: Dra. Marcela Regnando

Dirección: 28 de Julio y Pellegrini – CP 9120 – Trelew

Tel: 0800-333-8694 (TOXI) / (0280) 15-663304 / Fax: (0280) 421-385

E-mail: marcelasp@infovia.com.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica

Horario: personal lunes a viernes de 8.00 a 12.00 hs.

Telefónica 0800 333 8694 todos los días las 24 horas.

PROVINCIA DE CÓRDOBA

CENTRO REFERENCIAL PROVINCIAL DE TOXICOLOGÍA

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba

Responsable: Dra. Nilda del Valle Gait

Dirección: Bajada Pucará s/n esq. Ferroviario - CP 5000 – Ciudad de Córdoba

Tel: Directo jefatura 458-6455 (de 7.30 a 14hs) Guardia (0351) 458-6400 / 6406/ 6405/6500

Celular (0351)15-541-8568/15-208-3673

E-mail: nilda.gait@cba.gov.ar / unidadtoxicoambiental@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica.

Horario: Todos los días las 24 horas.

SERVICIO DE TOXICOLOGÍA

Hospital Municipal de Urgencias

Responsable: Dr. Daniel Gómez

Dirección: Catamarca 441 - CP 5000 - Córdoba

Tel: (0351) 427-6200 Fax: (0351) 427-6200 int.4117

E-mail: gomezdh65@hotmail.com / hospitaldeurgencias@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica.

Horario: todos los días las 24 hs.

CENTRO DE TOXICOLOGÍA

Universidad Católica de Córdoba

Servicio de Toxicología – Clínica Reina Fabiola

Responsable: Dr. Ricardo Fernández

Dirección: Oncativo 1290 – Barrio General Paz –Ciudad de Córdoba

Tel: (0351) 414-2121 int.450

E-mail: ricardoantoniofernandez@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal

Horario: todos los días las 24 horas.

CENTRO DE TOXICOLOGÍA

Hospital San Roque

Responsable: Dra. Verónica Goldaracena

Dirección: Bajada Pucará 1900 CP 5000 - Córdoba

Tel: (0351) Conmutador 434 – 8914/8916 / Celular 156-507101 Turnos 0800-555-4141

E-mail: veronicagoldaracena@hotmail.com

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica.

Horario: Consultorio, lunes a viernes 7.00 a 14.00 hs,

Guardia pasiva todos los días las 24 horas

SERVICIO DE TOXICOLOGÍA

Hospital Infantil Municipal de Córdoba

Responsable: Dr. Ricardo A. Fernández

Dirección: Jujuy 3000 - CP 5001 - Alta Córdoba - Córdoba

Tel: (0351) 433-5456 / 470-8800 / 470-5009

E-mail: ricardoantoniofernandez@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal

Horario: Lunes a Viernes de 7.00 a 14.00 hs.

SERVICIO DE TOXICOLOGÍA

Hospital Pediátrico del Niño Jesús (ex Casa Cuna)

Responsable: Dra. Silvana T. Mercado Scagliotti

Dirección: Avenida Castro Barros 650 - Córdoba Capital

Tel fijo 0351 4346060 celular corporativo 0351 153 916831

E-mail: siltermercado@hotmail.com

Tipo de atención que se brinda: Personal y telefónica.

Horario de atención: consultorio lunes a viernes de 8 a 13 hs

Guardia pasiva todos los días las 24 horas

PROVINCIA DE ENTRE RÍOS

CIAAT-Entre Ríos

Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de Entre Ríos.

Responsable: Dra. Analía Corujo

Dirección: 25 de Mayo 139- Paraná (E.R)- CP: 3100

Teléfonos: (0343)- 4209652 / 4840521

E-mail: analiacorujo@gmail.com

Tipo de atención que se brinda: telefónica. Si el paciente está internado, atención en el Establecimiento de Salud correspondiente.

Horarios: Lunes a Viernes, de 8 a 13 hs. Guardia pasiva las 24 hs.

CONSULTORIO DE TOXICOLOGÍA

Centro de Especialidades Médicas Gazzano

Responsable: Dra. Analía Corujo

Dirección: Juan Garrigó 1190 – CP 3100 - Paraná

Tel: (0343) 436-3589

E-mail: corujo241@hotmail.com Tipo de atención que se brinda: Personal (con turno)Horario:Martes y Jueves 16.30 a 19.30 hs

CLINICA MODELO DE PARANÁ

Responsable: Dra. Analía Corujo
Dirección: San Martín 1238- CP: 3100 – Paraná
Tel: (0343) 423-1200 / Fax: (0343) 423-1539
E-mail: cmodelo@arnet.com.ar
Página web: <http://www.clinicamodelosa.com.ar>
Tipo de atención que se brinda: personal
Horario: Guardia pasiva las 24 horas, todos los días del año

PROVINCIA DE JUJUY

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA

Hospital de Niños de Jujuy "Héctor Quintana"

Responsable: Dr. Oscar Luis Pérez Heredia
Dirección: José Hernández 624, San Salvador de Jujuy
Tel: (0388) 4245009 - 4245005 int. 206 / 0388 154079482.
E-mail: operezheredia@hotmail.com
Tipo de atención que se brinda: personal y telefónica
Horario: Personales: Lu a Vi de 8 a 10 hs. Consultorio programado Lu a Vi de 10 a 12 hs. Urgencias a partir de las 14 hs Tel 0388 154079482

PROVINCIA DE MENDOZA

CENTRO INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO MENDOZA

Departamento de Toxicología - Ministerio de Salud - Gobierno de Mendoza

Responsable: Dr. Sergio Saracco
Dirección: Departamento de Toxicología
Talcahuano 2194 Godoy Cruz - M5547GVF - Mendoza
Tel: (0261) 428-2020 (Emergencias) FAX: (0261) 428-7479
e-mail: toxicologia@mendoza.gov.ar
Tipo de atención que brindan: personal y telefónica
Horario: todos los días 24 h

PROVINCIA DE NEUQUEN

CIAAT NEUQUÉN.

Departamento de Salud Ambiental -Dirección General de Atención Primaria de la Salud- Ministerio de Salud de Neuquén

Responsable: Dr. Horacio Trapassi
Dirección: Gregorio Martínez 65 PB. (CP 8300). Neuquén
Teléfono: (0299) 443-6899 (int 113/114).
E-mail: htrapassi@gmail.com
Tipo de atención que se brinda: atención de lunes a viernes 8 a 13hs. Atención telefónica y en Hospitales donde se requiera evaluación de pacientes.

PROVINCIA DE SALTA

SERVICIO DE TOXICOLOGÍA

Hospital Público Materno-Infantil

Responsable: Dra. Adriana Flores Blasco CP 4400 – Salta Capital

Dirección: Sarmiento 1301.

Tel: (0387) 4325000 int.376- cel.0387-154200937

E-mail: toxicologia_salta@yahoo.com.ar / afloresblasco@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: Personal

Horario: Lunes a Jueves de 7.30. a 13.30hs, Viernes de 12 a 18 hs

Guardia pasiva las 24 hs.

CENTRO DE TOXICOLOGIA PEDIÁTRICO

Hospital Melchora Figueroa de Cornejo

Responsable: Dra. María Elvira Moreno Bini

Dirección: Avellaneda 50 - Rosario de la Frontera - Salta

Tel: 03876 481008

Tipo de atención que se brinda: Emergencia y guardia pasiva las 24 horas.

Consultorio: lunes de 16hs a 18hs, martes a viernes de 9hs a 11hs.

E-mail: ruky321@hotmail.com

PROVINCIA DE SAN LUIS

AREA DE TOXICOLOGÍA

Complejo Sanitario San Luis

Responsable: Dra. Cecilia Cánepa

Dirección: Caídos en Malvinas 110 – CP 5700 – San Luis Capital

Teléfono: (0266) 442-5025 int. 198/180/199 urgencias toxicológicas

E-mail: cccanepa@yahoo.com

Tipo de atención que brinda: Atención de urgencias y consultas

Horario: todos los días las 24 hs.

PROVINCIA DE SANTA FE

Santa Fe

SERVICIO DE NEUROTOXICOLOGIA

Hospital J.M. Cullen

Responsable: Dr. Juan Carlos Langhi

Dirección: Av. Freyre 2150 Sala 4, Subsuelo. CP 3000 – Santa Fe

Tel: (0342) 457-3357 internos: 266 267 268

E-mail: serviciodeneurología@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: personal y telefónica

Horario: todos los días las 24 hs.

Rosario

SERVICIO DE TOXICOLOGÍA

Sanatorio de Niños

Responsable: Dr. Juan Carlos Piola

Dirección: Alvear 858 PB. A – CP 2000 – Rosario

Tel/Fax: (0341) 448-0202 (24 hs.) 420-4463 (administrativo) Celular: 155 400-0019

E-mail: sertox@sertox.com.ar

Página web: www.sertox.com.ar

Tipo de atención que se brinda: personal y telefónica

Horario: todos los días las 24 horas

SERVICIO DE TOXICOLOGÍA

Hospital Provincial de Rosario

Responsable: Dra. Silvia Martínez

Dirección: Alem 1450 - CP 2000 – Rosario

Tel: (0341) 472-1111 Fax: (0341) 472-1530

E-mail: silviamartinez510@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: personal y telefónica

Horario: todos los días las 24 horas

TOXICOLOGÍA, ASESORAMIENTO Y SERVICIOS (T.A.S.)

Responsable: Dra. Silvia Martínez y Francisco Áphalo

Dirección: Tucumán 1544 CP 2000 – Rosario

Tel/Fax: (0341) 424-2727 / 448-0077 / 425-5519 / 0800-888-8694

E-mail: toxico@toxicologia-tas.com.ar

Tipo de atención que se brinda: personal y telefónica

Horario: todos los días las 24 hs.

Rafaela

CONSULTORIO DE TOXICOLOGÍA

Responsable: Dr. Patricio Ortega

Dirección: 9 de julio 170 – CP:2300 – Rafaela

Tel: (03492) 431906

e-mail: patricioortega@hotmail.com

Página web: www.drpatricioortega.blogspot.com

Tipo de atención: personal

Horario: lunes a viernes de 16.30 a 20.00 hs.

PROVINCIA DE TUCUMÁN

DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA, PREVENCIÓN Y LUCHA CONTRA LA DROGA ATENCIÓN PÚBLICA Y EMERGENCIA MÉDICA

Secretaría de Salud y Promoción - Municipalidad de San Miguel de Tucumán

Responsable: Director General: Dr. Héctor Cristian Subdirector: Dr. Alfredo Córdoba

Dirección: Chacabuco 239 1er piso - CP 4000 – San Miguel de Tucumán

Tel: (0381) 430-5449 int. 53 Fax: 421-2329 int. 49

E-mail: toxicologia-smt@yahoo.com.ar

Tipo de atención que se brinda: personal y telefónica

Horario: lunes a viernes de 8.00 a 18.00 hs.

TERRITORIO NACIONAL DE TIERRA DEL FUEGO

CONSULTORIO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ADICCIONES (Alcohol y drogas de abuso)

Centro de Abordaje de la Problemática de Consumo Ushuaia (CAPCU)

Gobierno de la Pcia de Tierra del Fuego

Responsable: Dr. Roberto Daniel Chipolini

Dirección: Concejal Rubinos 156 - Ushuaia

Teléfono 02901-445546

Lunes a viernes de 12:00 a 16:00 hs

E-mail: robychipo@gmail.com

po de asistencia que brinda: personal y telefónica - lunes a viernes de 8.00 a 18.00 hs.

TÍTULOS PUBLICADOS

- Nº 01: Directorio de Información Toxicológica. 2011. Reedición (digital) 2015.
- Nº 02: Guía de Centros Antiponzoñosos de la República Argentina. 2011.
- Nº 03: Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE). Módulo de capacitación para atención primaria. 2011.
- Nº 04: Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Envenenamiento por Escorpiones. 2011.
- Nº 05: Cianobacterias como Determinantes Ambientales de la Salud. 2011.
- Nº 06: Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica de las Intoxicaciones por Monóxido de Carbono. 2011.
- Nº 07: Guía de Uso Responsable de Agroquímicos. 2011.
- Nº 08: Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica de los Envenenamientos por Arañas. 2012.
- Nº 09: Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Botulismo del Lactante. 2012.
- Nº 10: Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE). Módulo: Abatimiento de Arsénico. 2013.
- Nº 11: Glosario Temático de la Salud del Trabajador en el Mercosur. 2013.
- Nº 12: Directrices Sanitarias para Natatorios y Establecimientos Spa. 2014.
- Nº 13: Químicos Prohibidos y Restringidos en Argentina. 2014.
- Nº 14: Los Plaguicidas en la República Argentina. 2014.
- Nº 15: Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica de las Intoxicaciones Ambientales Infantiles con Plomo. 2014.

- Nº 16: Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica de los Envenenamientos ofídicos. 2014.
- Nº 17: Guía para la obtención, Conservación y Transporte de Muestras para Análisis Toxicológicos. En preparación.
- Nº 18: Transporte y Almacenamiento de Plaguicidas. Colección Información y Estrategias para la Gestión Ecológicamente Racional de Plaguicidas de Uso Sanitario. 2015.
- Nº 19: Plaguicidas. Salud del Trabajador. Colección: Información y Estrategias para la Gestión Ecológicamente Racional de Plaguicidas de Uso Sanitario. 2015.
- Nº 20: El Mercurio en la Argentina. En prensa.
- Nº 21: Análisis de las Normativas de Residuos Biopatogénicos en la República Argentina. En prensa.
- Nº 22: Herramientas para la Gestión de Residuos en Establecimientos de Atención de la Salud. En prensa.
- Nº 23: Guía de Capacitación para la Gestión de Residuos en Establecimientos de Atención de la Salud. En prensa.
- Nº 24: Compra, registro y distribución de plaguicidas. 2015.
- Nº 25: Maquinaria y equipos para la aplicación de plaguicidas de uso sanitario. 2015.
- Nº 26: Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo alimentario. (Edición digital) 2016.

SERIE TEMAS DE SALUD AMBIENTAL

El universo de factores ambientales con impacto en la salud humana es tan diverso como las presiones que las propias personas hacemos sobre el ambiente por el crecimiento de la población y de sus necesidades básicas, los cambios en la distribución y el empleo de los recursos y en los patrones de consumo, el progreso tecnológico y las diversas modalidades del desarrollo económico.

A la par sabemos que la falta de atención a las condiciones ambientales afectará a toda la población; la OMS ha estimado que la mala calidad del ambiente es directamente responsable de alrededor del 25% de todas las enfermedades evitables del mundo actual.

En ese escenario, la Salud Ambiental es una disciplina relativamente nueva en el campo de las Ciencias de la Salud. En su definición juega un rol determinante su naturaleza transversal a otros campos mucho más estructurados y consolidados.

Por ello, la decisión de producir esta Serie de Temas de Salud Ambiental, como una herramienta para compartir la experiencia desarrollada por el Ministerio de Salud de la Nación en esta área y contribuir a consolidar su corpus temático.



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

República Argentina 

www.msal.gov.ar

Avenida 9 de Julio 1925 · Buenos Aires · Argentina



Ministerio de Salud

Presidencia de la Nación