

## Cartas al Director

### Botulismo infantil tratado con inmunoglobulina botulínica humana

*Sr. Director:*

El botulismo del lactante es una rara enfermedad ocasionada tras la exposición a las esporas de *Clostridium botulinum*. La ausencia de flora competidora en lactantes en el tracto digestivo permite su germinación y la colonización por la bacteria, produciendo *in situ* la toxina, que se absorbe pasando a sangre. La fuente real de la infección raramente es identificada, ya que el ubicuo origen de las esporas (tierra de jardines, polvo, granjas, edificios en construcción) hace que la mayoría de los niños estén permanentemente expuestos a las mismas. La incidencia del botulismo infantil es difícil de determinar, ya que sólo se confirman y comunican los casos graves hospitalizados. En Estados Unidos se diagnostican entre 70-100 nuevos casos cada año<sup>1</sup>.

El tratamiento convencional con antitoxina botulínica equina en adultos no está recomendado en niños, ya que su eficacia nunca ha sido evaluada en un ensayo controlado y es frecuente la aparición de reacciones anafilácticas<sup>2</sup>. La inmunoglobulina botulínica humana intravenosa (BIG-IV, BabyBIG®) es un anticuerpo humano obtenido a partir de un *pool* de plasmas procedentes de adultos inmunizados que tiene la capacidad de neutralizar la toxina botulínica circulante en plasma<sup>3</sup>. Antes de disponer de este fármaco, el botulismo infantil se acompañaba de una alta morbimortalidad. En 2003, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos autorizó su uso a través del *California Department of Health Service* (CDHS) tras un ensayo clínico de 5 años, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (inmunoglobulina inespecífica) y el posterior uso en régimen abierto. Sin embargo, BabyBIG® sólo está disponible a través del CDHS *Botulism Treatment and Prevention Program* (<http://www.infantbotulism.org>), ya que aún no se ha comercializado a pesar de estar autorizada por la FDA<sup>1</sup>. El tratamiento completo, que supone un coste de 45.300 \$ por paciente, ha demostrado ser coste-efectivo<sup>4</sup>. Reduce de forma sustancial la morbilidad (menor tiempo de hospitalización, estancia en UCI, ventilación mecánica y alimentación enteral) así como el gasto hospitalario asociado<sup>5</sup>. Su uso en las primeras 72 horas de hospitalización es más efectivo que entre los días 4 a 7, aunque hacerlo en este último periodo sigue siendo más efectivo que no administrarlo. Por lo tanto, en la actualidad, se considera que el tratamiento estándar del botulismo infantil debería incluir su administración precoz en el momento del diagnóstico clínico<sup>6</sup>.

#### Descripción del caso

Lactante de 40 días de vida y 4 kg de peso, sin antecedentes patológicos de interés, que fue trasladada a urgencias pediátricas de nuestro hospital por deterioro progresivo del nivel de

consciencia, escasa respuesta a estímulos, rechazo de la alimentación e hipotonía axial. A las 48 horas del ingreso se observó progresión de la sintomatología, con aparición de estreñimiento, midriasis media y poca fotorreactividad pupilar, así como empeoramiento de la hipotonía. El electromiograma reveló una alteración neuromuscular generalizada de probable origen presináptico compatible con botulismo infantil o síndrome miasténico congénito. La paciente recibió tratamiento de soporte ventilatorio invasivo, administración de carnitina, calcio, vitaminas B<sub>1</sub> y B<sub>6</sub>, teofilina y ranitidina vía parenteral y de ácido fólico vía enteral. El día +15 desde el ingreso se recibió del Instituto Carlos III el informe de aislamiento en heces de la presencia de neurotoxina B, lo que supuso el diagnóstico confirmatorio. Tras las gestiones para la importación, que describimos a continuación, se administró el fármaco el día +19. La evolución de la paciente fue una continua y progresiva recuperación de la debilidad neuromuscular, recibiendo finalmente el alta el día +32.

#### Descripción de la medicación

Se trata de un medicamento no comercializado en el país de origen y que nunca había sido importado a España, por lo que el trámite para su adquisición fue más extenso. Se realizó a través del Ministerio de Sanidad por la vía de "uso compasivo", por considerarse medicamento huérfano y no estar autorizado por la EMEA. Además de los informes habituales para su autorización, fue condición indispensable disponer del informe que corroborase el diagnóstico a través del aislamiento de la toxina. La importación debía gestionarse desde algún laboratorio farmacéutico con sede en nuestro país. Finalmente se hizo con Waas-Anita S.A. Además fue necesario completar un formulario (IPA) exigido por el CDHS (disponible en <http://www.infantbotulism.org/physician/IPA.pdf>), donde se aceptaban las condiciones de la gestión de la medicación (gasto, responsabilidades, etc.).

BIG-IV se presenta en forma de polvo liofilizado y se administra a dosis de 50 mg/kg. Cada vial contiene 100 mg de inmunoglobulina, que se reconstituye con 2 ml de agua para inyección. La infusión de la dosis total comienza a un ritmo de 0,5 ml/kg (25 mg/kg/h). Si no se observa ninguna reacción en los 15 primeros minutos, se incrementa el ritmo hasta un máximo de 1 ml/kg (50 mg/kg/h). La infusión debe concluir como máximo antes de transcurrir 4 h desde la reconstitución. En nuestro caso, la infusión se realizó en aproximadamente 1 h, con buena tolerancia. El único efecto adverso consistió en un exantema maculopapuloso eritematoso que cedió espontáneamente tras 2 h, siendo además el efecto adverso descrito con mayor frecuencia<sup>2,6</sup>.

#### Discusión

Se trata del primer caso de botulismo infantil en nuestro país desde 1998, y el primero en Europa en ser tratado con BIG-IV.

La edad y los síntomas de la paciente coincidían con los descritos para esta enfermedad. Actualmente el único tratamiento disponible en lactantes, además del sintomático, es la administración de esta inmunoglobulina específica. La inmunoglobulina equina no está recomendada en niños debido a que su eficacia no ha sido evaluada en ningún ensayo clínico, y en adultos se han descrito importantes reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas, en torno a un 9%. Además posee una corta vida media, 5-8 días, frente a los 28 días de BIG-IV<sup>2,3,5</sup>.

Los resultados del ensayo clínico desarrollado con BIG-IV indicaban que la eficacia era tanto mayor cuanto antes se administrase el tratamiento. En nuestro caso, la necesidad de contar con el aislamiento de la toxina en heces demoró el proceso. En el momento de obtener la autorización (día +17) la paciente no recibía ventilación mecánica y nos encontrábamos con una fase de cierta recuperación de la debilidad neuromuscular. Sin embargo el cuadro clínico se complicó con una atelectasia del pulmón derecho, que precisó asistencia ventilatoria no invasiva. Ante esta nueva situación y el riesgo asociado de la misma de desarrollar infecciones secundarias que necesitasen tratamiento, procedimos a la gestión de la medicación, ya que el tratamiento antibiótico, a excepción de cotrimoxazol, provocaría la lisis de la bacteria y liberación de más toxina<sup>5,7</sup>. Por otra parte los anticuerpos que se administran ejercen una acción bloqueante de la neurotoxina circulante durante un periodo de unos 6 meses<sup>6</sup>, lo que previene recaídas, infrecuentes, aunque posibles.

Desde entonces la evolución de la paciente fue una progresiva recuperación de la debilidad neuromuscular, que permitió la retirada del soporte ventilatorio, inicio de la alimentación por boca y retirada de la oxigenoterapia, posibilitando el alta hospitalaria tras 32 días de ingreso. En el momento del alta la paciente mostraba una exploración neurológica normal en todos los aspectos, salvo la persistencia de una discreta hipotonía axial. Tres semanas más tarde fue revisada de forma ambulatoria, a la edad de 3 meses, encontrándose la paciente asintomática y sin hallazgos patológicos en la exploración física.

Nos consta que en la actualidad se ha empleado este medica-

mento en otro caso en nuestro país, no necesitando ya para su autorización la confirmación diagnóstica del aislamiento de la toxina, teniendo en común con nuestro caso el consumo de ambos lactantes de infusiones de Blevit® Digest. Este hecho ha motivado el poner en marcha una alerta sanitaria con la retirada del mercado de este producto hasta concluir la investigación abierta. Deseamos que la comunicación de este primer caso de botulismo infantil tratado con BabyBIG® sea de utilidad ante eventuales nuevos casos<sup>8</sup>.

M. J. Cárdenas Aranzana, B. Isla Tejera, M. V. Gil Navarro,  
E. López Laso<sup>1</sup>

*Servicios de Farmacia y <sup>1</sup>Pediatría.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

### Bibliografía

1. Long SS. Infant botulism and treatment with BIG-IV (BabyBIG®). *Ped Infect Dis J* 2007; 26: 261-2.
2. Fox CK, Keet CA, Strober JB. Recent advances in infant botulism. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 149-54.
3. Arnon SS. Creation and development of the public service orphan drug human botulism immune globulin. *Pediatrics* 2007; 119: 785-9.
4. Thompson JA, Filloux FM, Van Orman CB, Swoboda K, Peterson P, Firth SD, et al. Infant botulism in the age of botulism immune globulin. *Neurology* 2005; 64: 2029-32.
5. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Eng J Med* 2006; 354: 462-71.
6. Francisco AM, Arnon SS. Clinical mimics of infant botulism. *Pediatrics* 2007; 119: 826-8.
7. Brook I. Infant botulism. *J Perinatol* 2007; 27: 175-80.
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Inmovilización de dos lotes de Blevit Digest ante la sospecha de dos casos de botulismo. Epub: 28/09/07. Disponible en: <http://www.aesan.msc.es/aesa/web/AesaPageServer?idpage=56&idcontent=7552>.