

## Tratamiento con antitoxina botulínica en dos casos de botulismo alimentario

### Botulism antitoxin treatment in two cases of foodborne botulism

Sr. Director:

El botulismo es una enfermedad infecciosa causada por las neurotoxinas producidas por la bacteria *Clostridium botulinum*. Hay 7 tipos de toxina botulínica, pero sólo los tipos A, B, E y raramente la F afectan al sistema nervioso humano<sup>1</sup>. Las formas clínicas de botulismo más conocidas son la forma clásica o botulismo de origen alimentario, el botulismo por heridas y la reconocida como diferente entidad clínica de botulismo del lactante para el que existe un tratamiento específico<sup>2,3</sup>.

El período de incubación del botulismo alimentario es variable, desde las pocas horas hasta siete días después de la absorción de la toxina. La enfermedad puede evolucionar desde formas leves, que no requieren atención médica, hasta un cuadro grave que provocaría la muerte en 24 h por una parálisis flácida descendente y simétrica que ocasiona insuficiencia respiratoria. El diagnóstico es esencialmente clínico y se confirma por la determinación de la toxina botulínica en sangre, heces o en los alimentos contaminados. El tratamiento implica una adecuada terapia de soporte y la administración temprana de la antitoxina botulínica trivalente (A, B y E)<sup>4</sup> que está disponible en España a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Se describen 2 casos de botulismo alimentario con diferente grado de afectación en una pareja que ingirió una lata de conserva casera y a los que se les administró antitoxina botulínica trivalente equina.

**Caso 1.** Varón de 72 años que acude a urgencias por un cuadro de 24 h de evolución de síntomas digestivos, debilidad, diplopía, disfonía, disfagia, sequedad de las mucosas y ligera disnea. Refiere la ingesta 3 días antes de una conserva casera de atún y reingesta de la misma conserva 24 h más tarde.

En la exploración inicial se muestra consciente, orientado, con disartria, somnoliento, con midriasis arreactiva, diplopía, parálisis facial de predominio derecho y disfagia intensa. Ingresa en Medicina Intensiva por sospecha de intoxicación botulínica y 12 h después presenta empeoramiento con febrícula, paresia de los pares craneales III, VI bilateral y VII par derecho, úvula centrada y limitación de la movilidad lingual, precisando intubación orotraqueal y ventilación mecánica. A las 22 h del ingreso se procede a la administración de la antitoxina (Botulism Antitoxin Behring®), 1 vial de 250 ml en perfusión intravenosa de 60 min seguidos de 250 ml en perfusión intravenosa de 30 min. Siete días después presenta eritema bilateral empastado en ambas zonas ilíacas, que se extiende a zona dorsal torácica, compatible con posible toxicodermia debida a la administración de la antitoxina y que responde al tratamiento con metilprednisolona intravenosa.

A los 15 días del ingreso, el paciente presenta reversión parcial de los síntomas neurológicos, persistiendo leve

anisocoria y mínima paresia del VII par derecho. Se traslada a Medicina Interna e inicia rehabilitación. Es dado de alta 34 días después de su ingreso en el hospital portando sonda vesical por falta de reflejo miccional, precisando seguimiento por Urología.

**Caso 2.** Mujer de 68 años que acude a urgencias con síntomas de bradipsiquia, disartria leve, sequedad bucofaríngea, disfagia leve y astenia. Manifiesta que 3 días antes había ingerido una conserva de atún casera y que había comenzado con dolor abdominal y vómitos 24 h después. En la exploración se observa midriasis bilateral arreactiva y paresia leve de pares craneales. Ingresa en Medicina Interna y 1 día más tarde se traslada a Medicina Intensiva para administración de la antitoxina (Botulism Antitoxin Behring®) con igual posología que en el caso 1. La evolución es favorable recibiendo el alta a las 2 semanas del ingreso sin sintomatología neurológica.

El análisis de detección de toxina botulínica en sangre y alimento contaminado realizado en el Centro Nacional de Alimentación resultó positivo en ambos casos. En el caso 1, al tercer día de ingreso, se realizó una electromiografía con evidencia de alteración a nivel presináptico en el contexto clínico de un botulismo.

La antitoxina botulínica actúa bloqueando la toxina botulínica circulante enlenteciendo la progresión de la enfermedad, pero no revierte los síntomas, ya que la unión de la toxina a las terminaciones nerviosas es irreversible, impidiendo la liberación de la acetilcolina. Ante una sospecha de botulismo alimentario, la administración de antitoxina botulínica trivalente debe comenzar lo antes posible, sin esperar al resultado de las pruebas microbiológicas/serológicas; sin embargo, se han observado efectos beneficiosos incluso cuando se administró 6 días después de la exposición<sup>5</sup>. El predominio de los síntomas gastrointestinales inespecíficos en las primeras horas posiblemente influyó en el retraso de la pareja en acudir a urgencias, y la antitoxina se administró a los 3 días de la última ingesta del alimento contaminado en el caso 1 y a los 4 días en el caso 2.

En los dos pacientes se administró la antitoxina (Botulism Antitoxin Behring® [vial 250 ml]) con una composición por ml de 750 UI de antitoxina tipo A, 500 UI de antitoxina tipo B y 50 UI de antitoxina tipo E, siguiendo las indicaciones de la ficha técnica, en una dosis única de 500 ml. El fabricante indica las precauciones en caso de pacientes con historia de alergias a proteínas equinas, pero no indica la necesidad de realizar una prueba de sensibilidad cutánea previa. Recoge la posibilidad de administrar dosis adicionales de 250 ml a las 4-6 h, dependiendo de la clínica.

Se comprobó la diferente composición y posología de la antitoxina botulínica trivalente disponible en España respecto a la información encontrada en la bibliografía americana, ya que es importante no confundir las recomendaciones posológicas de ambas presentaciones.

En EE. UU. la antitoxina se obtiene a través del Center for Disease Control and Prevention y tiene una composición por ml de 750 UI de antitoxina tipo A, 555 UI de antitoxina tipo B y 850 UI de antitoxina tipo E en un vial de 10 ml. En la bibliografía consultada existe discrepancia entre las dosis iniciales: 10 ml diluida 1:10 en suero fisiológico administrada en infusión intravenosa lenta<sup>4,6</sup> o bien 20 ml (2 viales) por vía intravenosa en la misma dilución con la posibilidad de administrar 1 vial intravenoso y el otro vial intramuscular<sup>7</sup>.

Se debe realizar el test de sensibilidad cutánea previo. Si no hay mejoría clínica, se valora administrar dosis adicionales en intervalos de 2–4 h.

Ambos pacientes recibieron las mismas dosis de antitoxina botulínica observándose en el varón, a los 7 días de la administración, la aparición de lesiones eritematosas posiblemente secundarias a este tratamiento. La antitoxina botulínica se obtiene del suero equino y puede producir reacciones de hipersensibilidad retardada, como la enfermedad del suero. Ésta se manifiesta con síntomas como urticaria, prurito, fiebre, artralgia o alteraciones neurológicas en general a los 7–10 días de la administración. La frecuencia de aparición de la enfermedad del suero descrita con la antitoxina botulínica en EE. UU. está entre el 5–10%, y la incidencia es mayor en aquellas personas que reciben más de 40 ml de antitoxina<sup>7</sup>.

En el año 2008 se declararon 7 casos de botulismo en España<sup>8</sup>. Es una enfermedad poco frecuente, pero que puede comprometer la vida del paciente, requiriendo en estas situaciones la administración urgente de la antitoxina botulínica. La dificultad para su obtención, al tratarse de un preparado biológico, motiva frecuentes problemas de suministro. Por ello, sería de gran utilidad habilitar un acceso, a través de la página web de Gestión de Medicamentos Extranjeros, a la relación actualizada de los hospitales en los que está disponible la antitoxina botulínica. La composición del suero antibotulínico varía según su origen, por lo que también es importante conocer el laboratorio fabricante y disponer en el servicio de farmacia hospitalaria de información precisa sobre la composición, dosis y forma de administración de la antitoxina botulínica disponible.

doi:10.1016/j.farma.2009.08.003

## Cidofovir tópico para el tratamiento de verrugas plantares<sup>☆</sup>

### Topical cidofovir as a treatment for plantar warts

*Sr. Director:*

Las verrugas son lesiones epiteliales benignas hiperqueratóticas producidas por el virus del papiloma humano.

Las opciones terapéuticas son limitadas y a menudo ineficaces.

El cidofovir actúa inhibiendo selectivamente la síntesis de ADN viral. Fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso intravenoso en el tratamiento de la reinitis por citomegalovirus en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

<sup>☆</sup> Este trabajo ha sido presentado en el 36th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy. Estambul, Turquía. 25–27 Octubre 2007.

## Bibliografía

1. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1167–73.
2. 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.
3. Cárdenas Aranzana MJ, Isla Tejera B, Gil Navarro MV, López Laso E. Botulismo infantil tratado con inmunoglobulina botulínica humana. *Farm Hosp.* 2007;31:379–87.
4. Robinson RF, Nahata MC. Management of botulism. *Ann Pharmacoter.* 2003;37:127–31.
5. Kongsangdao S, Samintarapanya K, Rasmeechan S, Wongs A, Pothirat C, Permpikul C, et al. An outbreak of botulism in Thailand: Clinical manifestations and management of severe respiratory failure. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1247.
6. Botulinum antitoxin. Poisindex<sup>®</sup> Managements. MICROMEDEX<sup>®</sup> Healthcare Series [consultado 31/07/2009]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>.
7. Seifert SA. Botulinum antitoxin. Antidotes. En: Dart RD, editor. *The five minute toxicology consult.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. p. 92–3.
8. Situación de las enfermedades de declaración obligatoria en España. Series temporales anuales. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III [consultado 31/07/2009]. Disponible en: <http://www.isciii.es/jsps/centros/epidemiologia/seriesTemporalesAnuales.jsp>.

M. Tejada García\* y C. Guindel Jiménez

*Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial de León, León, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* [franmarta@hotmail.es](mailto:franmarta@hotmail.es), [mtejada@saludcastillayleon.es](mailto:mtejada@saludcastillayleon.es) (M. Tejada García).

Existen diversos casos clínicos publicados que hablan de respuesta parcial o total al tratamiento con cidofovir tópico<sup>1–3</sup>, siendo escasa la información sobre su fracaso. Briand et al estiman una eficacia del 50%, dependiendo de la concentración del preparado y la duración del tratamiento<sup>4</sup>.

Se describe el caso de una paciente con verrugas plantares tratada con cidofovir tópico y la elaboración de cidofovir tópico como fórmula magistral.

## Descripción del caso

Mujer de 29 años sometida a transplante renal en 1996, con hipertensión arterial en tratamiento actual con ciclosporina A (175 mg/día), micofenolato de mofetilo (500 mg/12 h), prednisona (10 mg/día) y atenolol (50 mg/día).

Desde hace 4 años presenta lesiones verrucosas en pies. Las lesiones son dolorosas, con zonas papilomatosas y zonas de aspecto pseudoqueloideo sin hiperqueratosis importante por los continuos tratamientos previos realizados (vaselina salicílica al 40%, imiquimod, crioterapia, etc.)

Ante la falta de respuesta, se inicia tratamiento con cidofovir tópico, solicitando su empleo como “uso compa-