



Artículo Valorado Críticamente

El botulismo infantil ya tiene tratamiento específico; una inmunoglobulina humana para una enfermedad huérfana

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 Badalona. España. 19353pag@comb.es.
Roxana Escola Furlano. Centro Médico Interdisciplinario Arrecifes. Provincia de Buenos Aires. Argentina. roxescola@yahoo.com.ar

Términos clave en inglés: botulism; botulism immune globulin; infant

Términos clave en español: botulismo; inmunoglobulina antibotulínica; lactante

Fecha de recepción: 12 de mayo de 2006
Fecha de aceptación: 18 de mayo de 2006

Fecha de publicación: 1 de Junio de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 24 doi: vol2/2006_numero_2/2006_vol2_numero2.10.htm

Cómo citar este artículo

Aizpurua Galdeano P, Escola Furlano R. El botulismo infantil ya tiene tratamiento específico; una inmunoglobulina humana para una enfermedad huérfana. Evid Pediatr. 2006; 2: 24

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_2/2006_vol2_numero2.10.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

El botulismo infantil ya tiene tratamiento específico; una inmunoglobulina humana para una enfermedad huérfana

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 Badalona. España. 19353pag@comb.es.

Roxana Escola Furlano. Centro Médico Interdisciplinario Arrecifes. Provincia de Buenos Aires. Argentina. roxescola@yahoo.com.ar

Referencia bibliográfica: Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway Ch L. Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism. N Engl J Med. 2006; 354: 462-71

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la seguridad y la eficacia de la inmunoglobulina antibotulínica humana endovenosa (IBH-EV) para el tratamiento del botulismo infantil.

Diseño: ensayo clínico, aleatorizado (ECA), doble ciego, controlado con placebo durante 5 años en el que el tratamiento se administraba durante los 3 primeros días del ingreso. Posteriormente, durante 6 años se efectuó un ensayo abierto (EA) en el que se ampliaba el plazo de tratamiento a 18 días tras el ingreso.

Emplazamiento: ECA realizado en hospitales de California, Estados Unidos de América (EUA). El EA se llevó a cabo en 128 hospitales de 37 estados de EUA.

Población de estudio: * ECA: compuesto por 122 lactantes ingresados durante 3 días o menos, por sospecha clínica (posteriormente confirmada) de botulismo infantil tipo A o B. Eran elegibles si presentaban una parálisis flácida aguda compatible con el diagnóstico según la historia clínica, la exploración y las exploraciones complementarias. El botulismo no se confirmó en 7 niños que se excluyeron del análisis de eficacia.

* EA: se incluyeron 382 lactantes con botulismo A o B ingresados durante 18 días o menos. En la mayoría de casos de ambos estudios, la confirmación diagnóstica fue posterior a la administración de la IBH-EV.

Intervención: * ECA: en el grupo de intervención 65 lactantes recibieron una única dosis (50mg/kg) de IBH-EV. En el grupo placebo, 64 lactantes recibieron una única dosis de inmunoglobulina placebo (sin actividad antibotulínica), de aspecto idéntico a la IBH-EV.

* EA: administración de una dosis de IBH-EV (50 mg/kg) en los 18 primeros días del ingreso.

Medición de resultados: resultados principales: efectos adversos del tratamiento (seguridad) y duración del ingreso hospitalario (eficacia). Resultados secundarios: duración de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica y alimentación endovenosa o por sonda, número de complicaciones y gastos por hospitalización.

Resultados principales: * ECA: seguridad del medicamento: el único efecto adverso posiblemente relacionado con el IBH-EV fue la presencia de una rubefacción facial transitoria que también se presentó con el placebo.

Eficacia: el tratamiento con IBH-EV disminuyó la duración de la hospitalización de 5,7 a 2,6 semanas ($p < 0,001$) (diferencia

de medias: 3,1 semanas; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,6-4,5). También redujo la necesidad media de estancia en UCI en 3,2 semanas ($p < 0,001$), la duración media de ventilación mecánica en 2,6 semanas ($p = 0,01$), la duración media de alimentación endovenosa o por sonda en 6,4 semanas ($p < 0,001$) y los costes medios por ingreso hospitalario en 88.600 dólares ($p < 0,001$).

* EA: la duración media del ingreso entre los tratados antes del séptimo día fue de 2,2 semanas. El tratamiento precoz disminuyó la estancia hospitalaria de forma significativa frente al tratamiento tardío.

Conclusión: el tratamiento precoz del botulismo infantil tipo A o B con IBH-EV fue seguro y efectivo al disminuir la gravedad de la enfermedad y la duración y el costo del ingreso hospitalario.

Conflicto de intereses: los doctores Arnon y Schechter recibieron subvención económica del Departamento de Salud de California (DSC). El doctor Schechter recibió también apoyo económico de la oficina de la FDA para el desarrollo de fármacos huérfanos.

Fuente de financiación: estudio realizado por acuerdo entre el DSC y la oficina de la FDA para el desarrollo de fármacos huérfanos. Los dos primeros autores reciben salario del DSC y el segundo, además, del proyecto de desarrollo de fármacos citado.

Comentario crítico:

Justificación: el botulismo infantil es una enfermedad potencialmente mortal que en muchas ocasiones requiere ingreso en UCI y ventilación mecánica durante semanas. Se la puede considerar como una enfermedad rara o huérfana que hasta la actualidad no tenía tratamiento específico. El desarrollo de la IBH-EV y la demostración de su efectividad en este ECA hacen este estudio relevante.

Validez o rigor científico: los grupos son comparables excepto por la edad, pero los resultados aparecen convenientemente ajustados por dicha variable. Aunque los autores refieren que realizaron análisis por intención de tratar, esto fue así sólo en el estudio de seguridad ya que en el de eficacia se realizó un análisis según protocolo: se excluyeron los niños en los que después de la administración de la IBH-EV no se confirmó el botulismo, 6 (9%) en grupo IBH-EV y uno (2%) en el grupo control).

Dado que en sus conclusiones los autores recomiendan la administración precoz de la IBH-EV basándose en criterios clínicos sin necesidad de la confirmación del laboratorio, hubiera sido interesante su inclusión en el análisis para no disminuir la validez externa del estudio.

Relevancia clínica: según los resultados del ECA, el uso de la IBH-EV en dosis única durante los 3 primeros días del ingreso por botulismo infantil permite una recuperación más rápida, aproximadamente en la mitad de tiempo. Así, el ingreso hospitalario disminuyó en 3,1 semanas (IC 95% 1,6-4,5). Igualmente disminuyeron de forma importante la estancia en UCI, la necesidad de ventilación mecánica y de alimentación EV o por sonda, y por tanto, los gastos. Aunque no hubo efectos secundarios importantes, el rash facial en las primeras 24 horas fue más frecuente en el grupo de IBH-EV (14% frente a 3%, número necesario de pacientes a tratar para producir daño en uno* [NND]: 9; IC 95%: 5-76). Sin embargo, tras las primeras 24 horas, los pacientes del grupo control presentaron con más frecuencia más de una complicación, probablemente por la mayor duración del proceso (número necesario de pacientes a tratar para evitar daño en uno* [NNT]: 6 (IC 95%: 3-72)).

El EA confirma que la duración media del proceso con el uso de la IGH-EV es de 2,2 semanas, siendo más eficaz si se administra antes del tercer día que si se hace entre el cuarto y el séptimo.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la existencia de un tratamiento eficaz para una enfermedad infantil rara y grave es, sin duda, una buena noticia. Para los niños americanos puede conseguirse con el nombre de BabyBIG, como un medicamento huérfano a través del DSC¹ al precio de 45.300 dólares. De momento no parece posible que pacientes no americanos puedan beneficiarse, aunque un producto recombinante actualmente en investigación podría solucionar este problema en un futuro no lejano². Por ello nosotros deberemos seguir recomendando no tomar miel (único factor conocido evitable relacionado con el botulismo infantil) hasta el año de vida³, aunque en este estudio sólo un 10% de los lactantes afectados la habían consumido.

*calculado a partir de los resultados del estudio original.

Bibliografía:

- 1.- Infant Botulism Treatment and Prevention Program. Division of communicable disease control, California department of health services [en línea][fecha de consulta: 12-V-2006]. Disponible en: <http://www.infantbotulism.org/>
- 2.- Nowakowski A, Wang C, Powers DB, Amersdorfer P, Smith TJ, Montgomery VA et al. Potent neutralization of botulinum neurotoxin by recombinant oligoclonal antibody. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99: 11346-50

- 3.- Arnon SS, Midura TF, Damus K, Thompson B, Wood RM, Chin J. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. J Pediatr. 1979; 94: 331-6