



Evaluación de la sensibilidad del sistema de vigilancia del botulismo en España entre 1997 y 2019

Sensitivity analysis of the botulism surveillance system in Spain between 1997 and 2019

Marina Peñuelas^{1,2}  0000-0002-5909-7957

María Guerrero-Vadillo^{1,2}  0000-0003-0575-789X

Oliva Díaz-García¹

David García-García^{1,2}  0000-0002-5471-4100

Carmen Varela^{1,2}  0000-0001-7754-4020

¹Departamento de enfermedades transmisibles. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

²Consortio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España.

Correspondencia

Marina Peñuelas Martínez
marina.penuelas@isciii.es

Contribución de autoría

Conceptualización, M.P.; metodología M.P., O.D. y D.G.G.; redacción M.P., M.G.V. y C.V.; revisión y edición C.V., M.G.V.; y supervisión por C.V. Todos los autores han leído y están de acuerdo con la publicación de la última versión.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a las personas que trabajan para la Salud Pública, procedentes de todas las Comunidades y Ciudades Autónomas que forman parte de la RENAVE, el trabajo y esfuerzo que realizan a diario para que la vigilancia epidemiológica en España funcione.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Cita sugerida

Peñuelas M, Guerrero-Vadillo M, Díaz-García O, García-García D, Varela C. Evaluación de la sensibilidad del sistema de vigilancia del botulismo en España entre 1997 y 2019. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2023;31(1):37-43.

Resumen

Introducción: El botulismo es una enfermedad de baja incidencia, grave y capaz de producir brotes. Las Comunidades Autónomas notifican casos sospechosos, probables y confirmados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), gestionada por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE). El objetivo del estudio fue evaluar la sensibilidad del sistema de vigilancia de botulismo alimentario, intestinal y de heridas.

Método: Se empleó metodología captura-recaptura, utilizando como fuentes de información todos los casos notificados en RENAVE y los registros del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) con diagnóstico principal de botulismo. Debido a cambios metodológicos en CMBD se dividió el periodo en dos tramos: 1997-2015 y 2016-2019. Se identificaron los casos coincidentes en ambas bases mediante las variables fecha de nacimiento, sexo y fecha y provincia de hospitalización. Se estimó el número total de casos aplicando el método Chapman-Seber. Los casos incluidos en el CMBD pero ausentes en RENAVE se analizaron en un estudio complementario utilizando información procedente de otras fuentes.

Resultados: La sensibilidad de la RENAVE fue del 64,4% y del 78,7% para el botulismo alimentario, siendo inferior a la obtenida por el CMBD. Para botulismo intestinal la RENAVE fue más sensible que el CMBD en el segundo periodo, con un nivel cercano al 90%. No se identificaron casos asociados a heridas en la RENAVE.

Conclusiones: La sensibilidad de RENAVE aumentó en el segundo periodo, aunque es necesario reforzar la notificación individualizada para reducir la pérdida de casos.

Palabras clave: botulismo; vigilancia epidemiológica; captura-recaptura.

Abstract

Introduction: botulism is a low-incidence but severe disease able to cause outbreaks. Autonomous Provinces and Cities notify possible, probable and confirmed cases to the National Epidemiological Surveillance Network (RENAVE by its acronym in Spanish), managed by the National Centre for Epidemiology (CNE in Spanish). The aim of this study was assess the sensitivity of the botulism (food-borne, infant and wound related) surveillance system.

Method: the capture-recapture methodology was employed using as sources of information all cases in the RENAVE database and those cases in the Minimum Basic Data Set (CMBD by its acronym in Spanish) with botulism as the main diagnosis. Due to methodological changes in the CMBD, study period was divided into two parts: 1997-2015 and 2016-2019. Matched cases were identified using common variables: date of birth, sex and date and province of hospitalisation. Total number of cases was calculated by using Chapman-Seber method. Cases included in the CMBD but missing from the RENAVE were analysed in a complementary study using information from other sources.

Results: RENAVE sensitivity was 64,4% and 78,7% for food-borne botulism each period, being lower than that achieved by CMBD. For infant botulism, RENAVE was more sensitive than CMBD in the second period, reaching a level close to 90%. No wound-related cases were identified in RENAVE.

Conclusions: The sensitivity of RENAVE increased during the second period although individualised reporting cases needs to be strengthened to reduce case loss.

Keywords: botulism; epidemiological surveillance; capture-recapture.

INTRODUCCIÓN

El botulismo es una enfermedad de baja incidencia, aunque elevada morbimortalidad, capaz de originar brotes. Está causada por la actividad de la neurotoxina producida por cepas de *Clostridium botulinum* y, en menor medida, por cepas de *C. butyricum* productoras de toxina E y de *C. baratii* productoras de toxina F. En función de la vía de adquisición y de la susceptibilidad de las personas, se describen tres tipos principales de botulismo: alimentario, tras la adquisición de la toxina preformada a través de alimentos contaminados; intestinal, cuando las esporas germinan y liberan las toxinas directamente en el intestino de las personas infectadas, más frecuente si la flora intestinal no está bien desarrollada (principalmente en lactantes) o padecen problemas de motilidad intestinal; y de heridas, asociado a la contaminación con esporas de heridas abiertas, en las que germinan y liberan las toxinas⁽¹⁾. Además, se pueden dar casos de botulismo iatrogénico, asociado al uso terapéutico o estético de la toxina botulínica⁽²⁾, o de bioterrorismo⁽³⁾.

En España, al igual que en otros países europeos, las formas más frecuentes de botulismo son la alimentaria seguida de la intestinal o del lactante. El colectivo de menores de 1 año, vinculado mayoritariamente al botulismo intestinal, es el que acumula la mayor incidencia^(4,5). La fuente de infección en los casos intestinales suele ser difícil de determinar debido a la ubicuidad de las esporas, aunque su concentración puede aumentar en zonas próximas a obras en las que se levanta abundante polvo y las dedicadas a apicultura⁽⁶⁾, siendo la miel el alimento implicado con más frecuencia en estos casos⁽⁷⁾. Por su parte, los alimentos implicados en el botulismo alimentario suelen ser conservas de elaboración casera, no obstante se siguen produciendo casos vinculados a alimentos comercializados, lo que supone una alerta en Salud Pública^(1,4).

El diagnóstico de laboratorio, basado en el bioensayo en ratón y la detección molecular por PCR, es muy específico pero su sensibilidad está comprometida por diversos factores⁽⁸⁾, entre los que destaca la naturaleza de la muestra analizada, siendo preferible la muestra de heces sobre el suero⁽⁹⁾, y también el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la toma de muestras, las condiciones de conservación hasta su análisis en un laboratorio capacitado para ello, así como su rápida negativización tras la administración del tratamiento específico con antitoxina que, en caso de sospecha, debe suministrarse lo antes posible⁽¹⁰⁾. Actualmente, en España hay disponibles dos antitoxinas para el tratamiento de los casos: una heptavalente de origen equino (BAT®) aprobada para su administración en todas las franjas de edad, y una bivalente (frente a toxinas A y B) de origen humano (Baby-BIG®) autorizada para uso en lactantes⁽¹⁾.

En España, el botulismo es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) desde 1995⁽¹¹⁾, y las Comunidades Autónomas deben notificar los casos sospechosos, probables y confirmados al Centro Nacional de Epidemiología (CNE), que gestiona la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)⁽¹⁾.

El objetivo de este estudio fue evaluar, en el nivel estatal, la sensibilidad del sistema de vigilancia epidemiológica del botulismo (alimentario, intestinal y de heridas) en España mediante el uso del método de captura-recaptura.

MÉTODOS

Para llevar a cabo el método captura-recaptura se emplearon, como fuentes de datos; el registro de notificación individualizada de la RENAVE, del que se extrajeron los casos sospechosos, probables y confirmados⁽¹⁾ y los casos del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria, conocido como Conjunto Mínimo Básico de Datos – Hospitalización (CMBD-H) entre 1997 y 2015, y como Registro de Atención Especializada (RAE-CMBD) desde 2016 en adelante. En este texto se hace referencia a ambos con el acrónimo CMBD con diagnóstico principal de botulismo (códigos CIE-9 005.1, 040.41, 040.42 entre los años 1997 y 2015, y CIE-10 A05.1, A48.51, A48.52 a partir de 2016).

El CMBD se nutre del registro, por parte de los hospitales participantes, de información clínica y administrativa de pacientes atendidos, principalmente, en hospitales del Sistema Nacional de Salud. En 2016 amplía su cobertura, incluyendo hospitales privados, y realiza algunas modificaciones metodológicas⁽¹²⁾ que motivaron la división del periodo de estudio en dos tramos: un primer periodo entre

los años 1997-2015 y un segundo periodo entre 2016-2019. Debido a las limitaciones del diagnóstico de laboratorio, así como a la relativa falta de especificidad de algunos síntomas, en ocasiones, puede resultar complicado alcanzar un diagnóstico etiológico, y la solicitud de pruebas de laboratorio estar enmarcada en el contexto de un diagnóstico diferencial con patologías como el Síndrome de Guillain-Barré, la miastenia gravis o el Síndrome de Lambert-Eaton entre otras. Con la pretensión de incluir en el estudio sólo aquellos casos en los que el botulismo fuera la principal sospecha clínica, se tuvieron en cuenta exclusivamente aquellos casos registrados en el CMBD en los que el botulismo aparecía como diagnóstico principal.

Los casos coincidentes en ambas bases se identificaron mediante las variables fecha de nacimiento, sexo y fecha y provincia de hospitalización. Se estimó el número total de casos (N) y su intervalo de confianza (IC95%) mediante el método de Chapman-Seber⁽¹³⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Tabla de recopilación de datos empleada para aplicar la metodología captura-recaptura.

RENAVE	CMBD		Totales
	Registrados	No registrados	
Notificados	m	b	R
No notificados	a	X	
Totales	C		N

$$N = \frac{(C+1)(R+1)}{m+1} - 1$$

$$IC\ 95\% = N \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}(N)}$$

$$\text{Var}(N) = \frac{(C+1)(R+1)(C-m)(R-m)}{(m+1)(m+1)(m+2)}$$

A partir del número total de casos estimados se calculó la sensibilidad (S) de cada sistema y del conjunto de acuerdo a las siguientes fórmulas:

$$S\ \text{RENAVE} = \frac{R}{N} \times 100$$

$$S\ \text{CMBD} = \frac{C}{N} \times 100$$

$$S\ \text{conjunto} = \frac{C+R-m}{N} \times 100$$

Sobre los casos incluidos en el CMBD y ausentes en la RENAVE se analizó la información recopilada en el CNE por fuentes distintas a la encuesta individualizada, como son los datos de laboratorio y los informes de brotes; así como las publicaciones en revistas científicas.

La información utilizada para el estudio no permite identificar a los pacientes, por lo que no se ha solicitado la revisión por ningún comité de ética al no verse comprometida la confidencialidad de los casos y garantizarse siempre su anonimato.

RESULTADOS

Durante el primer (1997-2015) y el segundo (2016-2019) periodos se notificaron a la RENAVE 173 casos de botulismo alimentario y 27 de botulismo intestinal, pero no se notificó ningún caso de botulismo asociado a heridas. Por su parte, en el CMBD se registraron 216 casos de botulismo alimentario, 28 casos de botulismo intestinal o del lactante, y un caso de botulismo asociado a heridas (en el primer periodo).

En la **Tabla 2** se resumen los casos de botulismo notificados o registrados en cada sistema, así como el total de casos estimado, por periodo y tipo de botulismo. La sensibilidad de la notificación a la RENAVE fue, para botulismo alimentario del 64,4% y 78,7% durante el primer y segundo periodo respectivamente; y para el botulismo intestinal del 73,9% y 89,1% en cada periodo.

Tabla 2. Distribución de los casos notificados a la RENAVE y registrados en el CMBD y resultados del análisis captura-recaptura para botulismo alimentario y botulismo intestinal durante los periodos 1997-2015 y 2016-2019 respectivamente.

Periodo	Clasificación	Número Total de casos por base		Distribución de los casos entre las bases			Total estimado (IC95%)	Sensibilidad (%)		
		RENAVE (R)	CMBD (C)	RENAVE sólo (b)	CMBD sólo (a)	RENAVE y CMBD (m)		N	RENAVE	CMBD
1997-2015	Alimentario	134	174	22	62	112	208,1 (198,8-217,3)	64,4	83,6	94,2
	Intestinal	17	19	3	5	14	23 (20,6-25,4)	73,9	80,2	95,6
2016-2019	Alimentario	39	42	6	9	33	49,6 (46,6-52,6)	78,7	84,7	96,8
	Intestinal	10	9	2	1	8	11,2 (10,2-12,2)	89,1	80,2	98,2

Entre los casos no notificados a la RENAVE y con diagnóstico principal de botulismo alimentario en el CMBD, se identificaron 30 casos (42,3%) con información obtenida de otras fuentes: 12 (10 y 2 casos por periodo) con resultado de laboratorio negativo, 8 del primer periodo incluidos en informes de brotes y otros 10 casos del primer periodo de los que se había recibido información por otras vías.

DISCUSIÓN

La sensibilidad de la RENAVE para la detección individualizada de los casos de botulismo mejora en los últimos años, alcanzando una sensibilidad cercana al 80% en los botulismos alimentarios y al 90% en los botulismos intestinales o del lactante. La sensibilidad del CMBD en la identificación de casos de botulismo alimentario es, para ambos periodos, superior a la de la RENAVE; aunque en el botulismo intestinal es similar en el primer periodo (80,2% CMBD vs 73,9% RENAVE) e inferior en el segundo periodo (80,2 % CMBD vs 89,1% RENAVE), manteniéndose estable en ambos periodos.

Entre las causas de la mayor sensibilidad del CMBD en la identificación de botulismos alimentarios consideramos relevante, a la vista de la evaluación de los casos registrados en el CMBD pero ausentes en la RENAVE, la falta de notificación a la RENAVE de casos con resultados de laboratorio negativos y que, sin embargo, se ajustan a la definición de caso sospechoso: cumple criterios clínicos y tienen solicitada una prueba de diagnóstico microbiológico. Es pertinente recordar que, estos casos con resultados de laboratorio negativos, para los que la principal sospecha clínica al alta sigue siendo botulismo, pueden notificarse a la RENAVE como sospechosos. También cabe destacar la falta de definición de caso descartado, lo que podría dificultar la distinción de los casos con resultados de laboratorio negativos para los que la principal sospecha clínica sigue siendo botulismo, de aquellos en los que se ha valorado como causa más probable otra patología o esta no se ha podido establecer.

Otra posible explicación sería formar parte de brotes y estar notificados sólo como tales. Las definiciones de caso aplicadas a los brotes pueden establecerse “a medida” para cada brote y, por tanto, no coincidir con las definiciones de caso empleadas en la vigilancia individualizada. De esta forma, y aunque existen variables comunes entre ambas bases (por ejemplo, el identificador del brote), cada base es independiente. En las enfermedades sujetas a vigilancia, todos los casos asociados a un brote deben notificarse también de forma individualizada.

Los datos recopilados por la RENAVE, en los que se incluye información sobre la naturaleza y procedencia de los alimentos implicados, los factores de riesgo estudiados, la vinculación a un brote o la administración de la antitoxina, entre otros, aportan un valor añadido imprescindible para la vigilancia y manejo, en términos de Salud Pública, de esta enfermedad que no puede ser reemplazada por el registro de casos del CMBD. Además, la disponibilidad de los registros del CMBD se demora, al menos, varios meses después de su resolución. Por otra parte, en el CMBD se incluyen, como diagnóstico, un amplio abanico tanto de enfermedades como de síndromes y síntomas, lo que puede dificultar su interpretación y restarle especificidad. Sin embargo, revisiones sistemáticas del CMBD pueden facilitar la detección de casos no notificados, contribuyendo a la mejora continua de los sistemas de vigilancia.

Llama la atención la ausencia de casos de botulismo asociado a heridas en la RENAVE durante todo el periodo. En el CMBD se identificó un caso durante el periodo anterior a 2016. Sin embargo, en otros países de nuestro entorno es el tipo de botulismo más notificado al ECDC⁽⁵⁾. Asimismo, entre los años 2014 y 2015 se identificó en Europa un brote internacional asociado a usuarios de drogas por vía parenteral, con al menos 48 casos y 4 fallecidos⁽¹⁴⁾. Dado que es una forma infrecuente de botulismo y que el diagnóstico de laboratorio es complejo, resulta imprescindible mantener una alta sospecha clínica, especialmente en pacientes con antecedentes de riesgo como el uso de drogas inyectables.

Este estudio cuenta con algunas limitaciones. Aunque las manifestaciones clínicas del botulismo hacen que la gran mayoría de casos busquen asistencia hospitalaria, la implementación del CMBD es mayor entre los hospitales públicos y, por tanto, la probabilidad de captar un caso procedente de un establecimiento privado es menor que la de aquellos casos atendidos en hospitales públicos. Sin embargo, creemos que este factor también afecta a la probabilidad de identificación de casos por parte de los servicios de Salud Pública. Por otra parte, aunque los dos sistemas son independientes, no podemos descartar que, tal y como recomendamos en las conclusiones de este estudio, desde alguna Comunidad hayan utilizado el CMBD como sistema auxiliar de vigilancia para la revisión y captura de casos no identificados previamente por la RENAVE. No obstante, a la vista de los resultados, consideramos que estas limitaciones, frecuentes en estudios epidemiológicos, no modifican las conclusiones del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Protocolo de vigilancia de Botulismo. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). [Internet]. 2022. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/Protocolo%20Vigilancia%20botulismo_RENAVE_v1.pdf
2. Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, Schulte J, Bresnitz EA, Weisman RS, et al. Botulism in 4 Adults Following Cosmetic Injections With an Unlicensed, Highly Concentrated Botulinum Preparation. *JAMA* [Internet]. 2006 Nov 22 [cited 2021 Dec 13];296(20):2476. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.296.20.2476>
3. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum Toxin as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA* [Internet]. 2001 Feb 28 [cited 2021 Oct 13];285(8):1059. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.285.8.1059>
4. Centro, Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación del Botulismo en España. Años 2019 y 2020 [Internet]. 2022. Available from: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Botulismo/Informe%202019_2020_Botulismo_final.pdf
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Botulism. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2020 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2023. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/botulism-annual-epidemiological-report-2020.pdf>
6. World Health Organization. Botulism [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
7. Lonati D, Schicchi A, Crevani M, Buscaglia E, Scaravaggi G, Maida F, et al. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. *Toxins* (Basel). 2020 Aug 7;12(8):E509.

- 8.** Thirunavukkarasu N, Johnson E, Pillai S, Hodge D, Stanker L, Wentz T, et al. Botulinum Neurotoxin Detection Methods for Public Health Response and Surveillance. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 25];6. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2018.00080>
- 9.** Rasetti-Escargueil C, Lemichez E, Popoff MR. Toxemia in Human Naturally Acquired Botulism. *Toxins (Basel)*. 2020 Nov 13;12(11):E716.
- 10.** Peñuelas M, Guerrero-Vadillo M, Valdezate S, Zamora MJ, Leon-Gomez I, Flores-Cuéllar Á, et al. Botulism in Spain: Epidemiology and Outcomes of Antitoxin Treatment, 1997-2019. *Toxins (Basel)*. 2022 Dec 20;15(1):2.
- 11.** Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica [Internet]. Sect. 1, Real Decreto 2210/1995 Jan 24, 1996 p. 2153–8. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1995/12/28/2210>
- 12.** Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. [Internet]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE_RD_69_2015_RAE_CMBD.pdf
- 13.** García-Pelayo R. A Bayesian, combinatorial approach to capture–recapture. *Theoretical Population Biology* [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Feb 7];70(3):336–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040580906000815>
- 14.** European Centre for Disease Prevention and Control. Botulism. In: ECDC Annual epidemiological report for 2015 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/botulism-annual-epidemiological-report-2015>