



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Bacteriemia por *Clostridium perfringens*. Un análisis de 28 casos durante 10 años en un hospital universitario de Madrid



M.^a Fátima Lopez-Fabal^{a,*}, Nuria Sanz^a, Mario Ruiz-Bastian^a, Carlos Barros^b y Jose-Luis Gomez-Garces^a

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de octubre de 2016

Aceptado el 14 de febrero de 2017

On-line el 1 de abril de 2017

Palabras clave:

Clostridium perfringens

Bacteriemia

Epidemiología

Keywords:

Clostridium perfringens

Bacteraemia

Epidemiology

R E S U M E N

Las bacteriemias causadas por bacterias anaerobias no son frecuentes en el ámbito hospitalario, siendo el género *Clostridium* el segundo más frecuente en este tipo de infecciones, especialmente *Clostridium perfringens*, con un alta tasa de mortalidad, siendo escasas las revisiones en la literatura a este respecto.

El objetivo de este estudio fue documentar retrospectivamente la incidencia, las características clínicas y los factores de riesgo implicados en la adquisición de la bacteriemia causada por *C. perfringens* entre los pacientes vistos en nuestro hospital a lo largo de un período de 10 años.

Veintiocho pacientes con bacteriemia por *C. perfringens* fueron incluidos en el estudio, valorándose las comorbilidades preexistentes, el punto de partida de la bacteriemia, las características clínicas, el tratamiento antimicrobiano seguido y la evolución de los mismos.

La bacteriemia por *C. perfringens* es un acontecimiento infrecuente en nuestro medio, pero con muy alta mortalidad, que se relaciona actualmente con pacientes de edad avanzada y neoplasias preexistentes, principalmente de origen digestivo, con poca expresividad específica en la clínica, pero que precisa de un diagnóstico y tratamiento rápido y adecuado para disminuir la alta letalidad de la infección.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Clostridium perfringens bacteraemia, an analysis of 28 cases over 10 years in a university hospital of Madrid

A B S T R A C T

Bacteraemia caused by anaerobic bacteria is rare in the hospital setting. The *Clostridium* genus is the second most common cause of these infections, particularly *Clostridium perfringens*, which has a high mortality rate. However, reviews in the literature of these infections are scarce.

The aim of this study was to retrospectively document the incidence, clinical characteristics and risk factors involved in the acquisition of bacteraemia caused by *C. perfringens* among patients treated at our hospital over a 10-year period.

Twenty-eight patients with *C. perfringens* bacteraemia were included in the study. We evaluated pre-existing comorbidities, the source of bacteraemia, clinical features, the antimicrobial treatment administered and patient outcome.

C. perfringens bacteraemia occurs rarely in our setting, but with a very high mortality rate. This rate is associated with old age and pre-existing, largely gastrointestinal malignancies. It presents with few specific symptoms but requires rapid and appropriate diagnosis and treatment to reduce the high mortality of this infection.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: flopezf@salud.madrid.org (M.F. Lopez-Fabal).

Introducción

Clostridium perfringens es un bacilo grampositivo, anaerobio e inmóvil que forma parte de la microbiota gastrointestinal y genitourinaria humana. En ocasiones estos microorganismos pueden generar distintos tipos de exotoxinas relacionadas con procesos infecciosos intestinales, exhibiendo además una importante capacidad enteroinvasiva¹. Además, pueden implicarse en infecciones extraintestinales, preferentemente en piel y tejidos blandos, y ser responsables de cuadros de celulitis crepitante, fascitis o mionecrosis². Por otra parte, pueden ser agentes causales de episodios de bacteriemia primaria acompañada de cuadros agudos de hemólisis con alta tasa de mortalidad³.

En conjunto, las bacteriemias causadas por bacterias anaerobias no son frecuentes en el ámbito hospitalario, representando el 0,5-12% de todos los episodios de bacteriemia, siendo el género *Clostridium* el segundo más frecuente en este tipo de infecciones, con *Clostridium perfringens* a la cabeza, representando entre el 20 y el 50% de todas ellas^{4,5}.

Aunque son relativamente numerosas las revisiones clínicas de bacteriemias debidas a bacterias anaerobias en su conjunto, son escasas las que se centran en las ocasionadas por *C. perfringens* en particular, a pesar de la alta y rápida mortalidad que las acompaña, del orden del 27-44%⁵, ya que la mayoría de ellas no muestran características clínicas específicas precoces que permitan un diagnóstico y tratamiento inmediato.

El objetivo de este estudio fue documentar retrospectivamente la incidencia, las características clínicas y los factores de riesgo implicados en la adquisición de la bacteriemia causada por *C. perfringens* entre los pacientes vistos en nuestro hospital a lo largo de un período de 10 años, así como valorar el comportamiento del tratamiento antimicrobiano en relación con la evolución de los pacientes.

Métodos

Pacientes

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes vistos en nuestro hospital a lo largo de 10 años (enero 2005-enero 2015) que presentaran un episodio de bacteriemia significativa por *C. perfringens*, identificados en el Servicio de Microbiología.

Cada caso fue considerado como tal cuando el paciente tenía, al menos, un hemocultivo positivo para *C. perfringens* y mostraba características clínicas compatibles con infección sistémica, excluyéndose aquellos casos en los que el aislamiento no se acompañaba de una clínica indicativa y que fueron valorados como posibles contaminantes.

Identificación microbiológica y pruebas de sensibilidad

La identificación se llevó a cabo mediante métodos convencionales (características morfológicas, bioquímicas, etc.) en los primeros casos, sustituyéndose por la espectrometría de masas posteriormente. Al iniciar el estudio, todas las cepas fueron reidentificadas mediante espectrometría de masas.

La preparación de las placas, la generación de los espectros y su posterior diagnóstico se realizaron de acuerdo con los estándares establecidos y previamente descritos para el sistema Vitek[®] MS (bioMérieux, Francia), utilizando un software y una base de datos incorporada al mismo. De acuerdo con las instrucciones del fabricante, un valor de confianza de entre el 60 y el 99% para una especie determinada se consideró como una buena identificación.

Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas mediante un sistema de gradiente de difusión utilizando tiras E-test de los

siguientes antibióticos: penicilina, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, clindamicina, meropenem, vancomicina y metronidazol.

Datos clínicos

Los datos recogidos en las historias clínicas de los pacientes fueron la base de los aspectos demográficos, las comorbilidades y el punto de partida de las bacteriemias. Las comorbilidades identificadas en nuestros pacientes incluían insuficiencia renal (definida como una creatinina sérica $\geq 1,4$ mg/dl o requerimiento de hemodiálisis), cáncer, diabetes mellitus, cirrosis hepática, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, litiasis biliar, terapia con inmunosupresores o quimioterapia y cirugía previa reciente.

El presumible origen de la bacteriemia se determinó a partir de los datos clínicos recogidos en sus historias, hallazgos quirúrgicos e identificaciones microbiológicas. Los puntos de partida de las bacteriemias se clasificaron como de origen intraabdominal, tracto respiratorio, piel y tejidos blandos o bacteriemias primarias sin foco definido.

Se consideró adecuado el tratamiento antimicrobiano cuando se emplearon antibióticos eficaces frente a *C. perfringens* según antibiograma y cuando fueran administrados dentro de las 48 h siguientes al comienzo de la bacteriemia tras recibir el resultado del hemocultivo, y que se continuaran al menos durante los 3 días siguientes.

Resultados

Datos demográficos y presentación inicial

Veintiocho pacientes con bacteriemia por *C. perfringens* fueron incluidos en el estudio. Sus correspondientes datos demográficos y hallazgos clínicos iniciales se resumen en la [tabla 1](#). La edad media de los pacientes fue de 71 años, con un rango entre 34-92 años. Los hombres predominaron sobre las mujeres: 19/9.

La distribución temporal de los casos durante el estudio osciló entre un caso en 2007, 2009 y 2013, y 4 casos en 2012.

Tabla 1

Datos demográficos y presentación inicial de 28 pacientes con bacteriemia por *Clostridium perfringens*

Edad en años (media 71,4; rango 34-92), n (%)	< 50 años	3 (10,7)
	50-70 años	7 (25,0)
	> 70 años	18 (64,2)
Sexo, n (%)	Hombre	19 (67,8)
	Mujer	9 (32,1)
Presentación inicial, n (%)	Fiebre (> 37,5 °C)	27 (96,4)
	SRIS	4 (14,2)
	Leucocitosis	10 (35,7)
	Leucopenia	3 (10,7)
	Anemia	8 (28,5)
	Trombocitopenia	9 (32,1)
	Hemólisis	1 (3,5)
	Dolor abdominal	6 (21,4)
	Alteraciones del nivel de conciencia	5 (17,8)
	Formación de gas	2 (7,1)
	Shock séptico	5 (17,8)
Bacteriemia polimicrobiana, n	Total	7
	<i>E. coli</i> + <i>C. perfringens</i>	3
	<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>C. perfringens</i>	1
	<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>C. perfringens</i>	1
	<i>E. coli</i> + <i>S. epidermidis</i>	2

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Tabla 2
Perfiles clínicos de los 28 pacientes con bacteriemia por *Clostridium perfringens*

Comorbilidades, n (%)	
Cáncer ^a	11 (39,2)
Diabetes mellitus	7 (25,0)
Colecistitis/colelitiasis	4 (14,2)
Hepatopatías	4 (14,2)
Cirugía previa reciente	5 (17,8)
Inmunosupresores	6 (21,4)
Origen bacteriemia, n (%)	
Tubo digestivo	6 (21,4)
Tracto hepatobiliar	5 (17,8)
Tracto respiratorio	1 (3,5)
Piel y tejidos blandos	5 (17,8)
Herida quirúrgica	2 (7,1)
Desconocido	11 (39,2)

^a Cáncer gástrico (3), colangiocarcinoma (3), linfoma no Hodgkin, leucemia aguda mieloblástica, tricoleucemia, cáncer de pulmón, cáncer de próstata.

La bacteriemia en un paciente tuvo un origen nosocomial, mientras que en los 27 restantes se consideró una enfermedad adquirida en la comunidad. Siete pacientes (14,3%) presentaron bacteriemias polimicrobianas, siendo la asociación con *Escherichia coli* la más frecuentemente hallada.

La mayor parte de los pacientes presentaron inicialmente fiebre, leucocitosis, trombocitopenia y anemia. Dolor abdominal intenso y difuso y alteraciones en el nivel de conciencia fueron también relativamente frecuentes. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se apreció en 4 pacientes. Cinco enfermos desarrollaron shock séptico.

Comorbilidades y punto de partida de la bacteriemia

Los perfiles clínicos de los 28 pacientes con bacteriemia por *C. perfringens* se expresan en la [tabla 2](#).

Las comorbilidades más frecuentes fueron cáncer (39,3%), con preferencia de localización digestiva, diabetes mellitus (25%) y tratamiento inmunosupresor (21,4%).

La infección intraabdominal fue el origen de la bacteriemia en 11 pacientes (39,2%). El siguiente punto de partida más frecuente de la bacteriemia fue la infección de piel y tejidos blandos, incluyendo la infección de la herida quirúrgica en 7 casos; la infección del tracto bajo respiratorio pudo ser el origen de un caso, mientras que en 11 ocasiones no pudo determinarse el punto de partida con verosimilitud.

Sensibilidad a los antimicrobianos, tratamiento y evolución

Se observó resistencia a penicilina en un caso, siendo la CMI de 2 µg/ml. En otro caso se observó resistencia a clindamicina, con una CMI ≥ 16 µg/ml.

Los demás antimicrobianos probados –piperacilina/tazobactam, amoxicilina/clavulánico, meropenem, vancomicina y metronidazol – se mostraron activos in vitro en todos los casos.

Los aspectos referentes al tratamiento antimicrobiano se resumen en la [tabla 3](#).

De los 28 pacientes incluidos, 19 recibieron un tratamiento antimicrobiano considerado como adecuado. En estos pacientes se utilizó meropenem en 8 casos, una combinación de 2 o más antibióticos incluyendo meropenem en 5 casos y piperacilina/tazobactam sola o asociada a otros agentes en otros 6 pacientes. En 9 casos no se estableció tratamiento antimicrobiano o bien este fue considerado de forma marginal por su corto tiempo de administración.

La mortalidad bruta de la serie fue de 9 casos, aunque la atribuible a la bacteriemia se limitó a 5 casos, que desarrollaron shock séptico.

Tabla 3
Tratamiento antimicrobiano y evolución

Adecuado	19 (67,8)
Meropenem	8 (28,5)
Incluyendo meropenem	5 (17,8)
Incluyendo penicilinas/inhibidores	6 (21,4)
Sin tratamiento registrado	9 (32,1)
Curación	14 (50,0)
Mejoría objetiva a las 72 h	5 (17,8)
Muerte atribuible	5 (17,8)
Muerte no atribuible	4 (14,2)

Los datos se expresan como n (%).

Discusión

La bacteriemia por *C. perfringens* obedece a múltiples factores, como cirugía intestinal o del árbol biliar, abscesos hepáticos, diferentes situaciones de inmunocompromiso subyacentes o traumatismos y/o mionecrosis^{6–8}. Por otro lado, la presencia del microorganismo en sangre también puede deberse a escapes transitorios desde la flora colónica, que conducen a bacteriemias transitorias sin traducción clínica¹.

Al igual que en otros estudios^{1,6,7}, la bacteriemia por *C. perfringens*, como ya se ha comentado, se detecta raramente, en nuestro caso en el 0,040% de los hemocultivos procesados, y acontece mayoritariamente en pacientes mayores de 70 años en casi las dos terceras partes de la serie (64%), con una media de 71 años aproximadamente y un marcado predominio de pacientes del sexo masculino.

Desgraciadamente, en un alto número de pacientes la presentación inicial del cuadro no muestra características diferenciales con otros procesos sépticos, por lo que la sospecha clínica y el diagnóstico no se establecen todo lo necesariamente temprano que sería de desear a la hora de establecer actuaciones terapéuticas eficaces, terapia hiperbárica, tratamiento antimicrobiano temprano o extirpación del foco de la infección^{2,8}, a no ser que se objetiven síntomas más específicos, como la formación de gas próxima a las lesiones o los estadios iniciales de síndromes de hemólisis masiva^{3,9}, lo que, como ya se ha comentado, resulta infrecuente, dificultando el pronóstico de la infección.

En nuestra serie, que abarca los casos clínicamente significativos a lo largo de un período de 10 años, las diferentes neoplasias, especialmente del aparato digestivo, estuvieron presentes casi en el 40% de los casos. Las enfermedades del tracto hepatobiliar, colecistitis/colelitiasis, colangiocarcinoma y otras hepatopatías, independientemente de su definición clínica, estuvieron entre las comorbilidades más frecuentemente detectadas entre estos pacientes, como era de esperar, dada la ecología del microorganismo en la microbiota humana¹⁰. La existencia, añadida o no, de diabetes fue también un factor importante en la caracterización de estos pacientes, pues estuvo presente en la cuarta parte de estos¹¹. Un porcentaje similar tuvo lugar en aquellos pacientes sometidos a terapia inmunosupresora. Otro factor relacionado con la bacteriemia fue la existencia de cirugía previa reciente en el área abdominal, presente en el 17% de los casos.

Un dato interesante lo constituye, en nuestra serie, la relativamente escasa incidencia de infecciones de piel y tejidos blandos como punto de partida de la bacteriemia, teniendo en cuenta la ubicuidad del agente bacteriano en el medio y su reconocida relación con traumas, heridas y el abundante catálogo de toxinas y otras lipoproteínas muy eficaces en la destrucción celular que atesora¹. La hemólisis masiva que acompaña a estos cuadros clostridiales, por tanto, fue rara y solamente en un caso pudo establecerse su existencia en nuestra serie, aunque bien es verdad que cuando acontece, la mortalidad acompañante es extremadamente alta, situándose, según los autores, entre el 80 y el 100% de los casos^{12,13}.

No pudimos objetivar en ninguno de los casos de infecciones hepatobiliares la existencia de infecciones enfisematosas, aunque, dadas las características de virulencia del microorganismo, debió de estar presente en algunos casos, pero al tratarse de una serie retrospectiva no obtuvimos datos concluyentes en muchos de ellos.

Por este mismo motivo no se pudo analizar otro apartado como el de la mortalidad entre pacientes neoplásicos y no neoplásicos, o los que fueron tratados médicamente solo frente a aquellos en los que se empleó, además, cirugía.

En una cuarta parte de nuestros casos, 7 pacientes, la bacteriemia detectada fue polimicrobiana, acompañándose el aislamiento de *C. perfringens* de diferentes bacilos gramnegativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*. Estas bacteriemias polimicrobianas no alteraron el curso ni el pronóstico de la infección cuando se compararon con los aislamientos individualizados de *C. perfringens*, por lo que su significado clínico no parece relevante.

El pronóstico de la infección, por el contrario, sí está claramente influido por la implantación de un tratamiento antimicrobiano temprano y adecuado¹⁴. Entre nuestros 28 pacientes, 19 recibieron un tratamiento apropiado, considerado como tal cuando el antimicrobiano elegido presentaba actividad frente a *C. perfringens* y se comenzaba el mismo de forma inmediata a la obtención del resultado en el hemocultivo. El tratamiento seguido incluía un carbapenémico, en nuestro caso, meropenem, bien como monoterapia, bien asociado a otros antimicrobianos. La otra opción consistía en una penicilina asociada a un inhibidor, en nuestros casos, mayoritariamente piperacilina/tazobactam.

La sensibilidad a tetraciclinas no se llevó a cabo, ya que no parece existir correlación entre las CMI de estos antibióticos y la evolución clínica de los pacientes, por lo que no se han establecido puntos de corte para estos antimicrobianos.

De igual forma, y por los mismos motivos, no se pudieron valorar las CMI de linezolid, aunque sí se conocieron los valores de vancomicina, siendo todas las cepas sensibles con CMI $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ a este antimicrobiano.

En los 9 pacientes restantes no se instauró una pauta eficaz o no dio tiempo a implantar el tratamiento antimicrobiano que hubiera podido ser útil. En 14 pacientes, la mitad de los incluidos en la serie, todos ellos tratados correctamente, se objetivó la curación del cuadro clínico, y en otros 5 se apreció al tercer día una mejoría constatable. Otros 5 pacientes fallecieron como consecuencia del shock séptico producido y en otros 4 casos el fallecimiento se debió a circunstancias no relacionadas directamente con la bacteriemia.

En conclusión, la bacteriemia por *C. perfringens* es un acontecimiento infrecuente en nuestro medio, pero con muy alta mortalidad, que se relaciona actualmente con pacientes de edad avanzada y neoplasias preexistentes, principalmente de origen digestivo, con poca expresividad específica en la clínica, pero que precisa de un diagnóstico y tratamiento rápido y adecuado para disminuir la alta letalidad de la infección.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Shindo Y, Dobasi Y, Sakai T, Monma C, Miyatan H, Yoshida Y. Epidemiological and pathobiological profiles of *Clostridium perfringens* infections: Review of consecutive series of 33 cases over a 13-year period. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:569–77.
2. Rechner PM, Agger WA, Mrusz K, Cogbill TH. Clinical features of clostridial bacteremia: A review from a rural area. *Clin Infect Dis.* 2001;33:349–53.
3. Simon TG, Bradley J, Jones A, Carino G. Massive intravascular hemolysis from *Clostridium perfringens* septicemia: A review. *J Intensive Care Med.* 2014;29:327–33.
4. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2007;44:895–900.
5. Fujita H, Nishimura S, Kurosawa S, Akiya I, Nakamura-Uchiyama F, Ohnishi K. Clinical and epidemiological features of *Clostridium perfringens* bacteremia: A review of 18 cases over 8 year-period in a tertiary care center in metropolitan Tokyo area in Japan. *Intern Med.* 2010;49:2433–7.
6. Shah M, Bishburg E, Baran DA, Chan T. Epidemiology and outcomes of clostridial bacteremia at a tertiary-care institution. *ScientificWorldJournal.* 2009;9:144–8.
7. Yang CC, Hsu PC, Chang HJ, Cheng CW, Lee MH. Clinical significance and outcomes of *Clostridium perfringens* bacteremia a 10-year experience at a tertiary care hospital. *Int J Infect Dis.* 2013;17:955–60.
8. Vaiopoulos G, Calpadaki C, Sinifaoulis H. Massive intravascular hemolysis: A fatal complication of clostridial septicemia in a patient with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2004;46:2157–9.
9. Hatheway CL. Toxigenic clostridia. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3:66–98.
10. Leal J, Gregson DB, Ross T, Church DL, Laupland KB. Epidemiology of *Clostridium* species bacteremia in Calgary, Canada, 2000–2006. *J Infect.* 2008;57:198–203.
11. Mirrakhimov AE, Chandra G, Voore P, Khan M, Halysky O, Elhassan A, et al. *Clostridium perfringens* bacteremia in an 85-year-old diabetic man. *Case Rep Gastroenterol.* 2014;8:404–7.
12. Singer AJ, Migdal PM, Oken JP. *Clostridium perfringens* septicemia with massive hemolysis in Hodgkin's lymphoma. *Am J Emerg Med.* 1997;15:152–4.
13. Daly JJ, Haeusler MS, Hogan CJ, Wood EM. Massive intravascular haemolysis with T-activation and disseminated intravascular coagulation due to clostridial sepsis. *Br J Haematol.* 2006;134:553.
14. Zahar JR, Farhat H, Chachaty E, Meshaka P, Antoun S, Nitenberg G. Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: A 6-year retrospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:724–9.