



Sepsis fulminante por *Clostridium perfringens* en una paciente previamente sana

A. Salmerón Gutiérrez, M. Pravia López*, M. García Alonso

SERVICIO DE URGENCIAS. *SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA I. HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS. OVIEDO.

RESUMEN

Durante los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de septicemia, tanto nosocomial como adquirida en la comunidad. Aunque *E.coli* sigue siendo el agente etiológico más frecuentemente implicado, se ha observado un aumento de la frecuencia de casos producidos por gérmenes grampositivos y oportunistas. Se presenta el caso de una sepsis polimicrobiana (*E. coli* y *Clostridium perfringens*) en una paciente previamente sana, secundaria a un proceso infeccioso intestinal adquirido en la comunidad, de evolución fulminante y desenlace fatal en pocas horas.

Palabras Clave: *Septicemia*. *Clostridium perfringens*.

ABSTRACT

Fulminant clostridium perfringens sepsis in a previously healthy patient

During the last years, a significant increment in the incidence of septicemia has been reported, either in the community-acquired sepsis as in the nosocomial one. *E. coli* still appears as the most common agent, although an increment in the frequency of gram-positive and opportunist cases has been reported. We present a case of fatal sepsis due to *Clostridium perfringens* and *E. coli* in a previously healthy woman, with a fulminant evolution and a tragic end in a few hours.

Key Words: *Septicemia*. *Clostridium perfringens*.

INTRODUCCIÓN

La septicemia es una enfermedad sistémica causada por la propagación de microorganismos o sus toxinas a través del torrente sanguíneo. Pese a que disponemos hoy en día de una amplia batería de medios para hacerle frente, su incidencia se ha mantenido e incluso aumentado en los últimos 20 años¹. Esto es debido en parte a una serie de situaciones que favorecen su aparición: tratamientos quimioterápicos y radioterápicos, mayor supervivencia de pacientes predispuestos (diabéticos, ancianos, recién nacidos, etc.), utilización de medios diagnósticos y terapéuticos más agresivos, y amplia utilización de tratamientos antimicrobianos con aparición de gérmenes resistentes.

Los agentes más comúnmente implicados en la sepsis varían dependiendo del lugar de adquisición². Así, en las extrahospitalarias el más frecuente es *E. coli* (28,8%), seguido de *S. pneumoniae* (12,4%) y *S. aureus* (10,9%). En las bacterie-

mias nosocomiales el primer lugar lo ocupan los estafilococos coagulasa negativos (20,8%), seguidos de *S. aureus* (15,9%) y de *E. coli* (14,9%). Los bacilos anaerobios grampositivos son responsables del 2,2% de las extrahospitalarias y del 0,8% de las nosocomiales.

Según distintas series las bacteriemias son polimicrobianas en un 3% a 20% de los casos, aunque la media se sitúa en torno al 6%. Su aparición se asocia frecuentemente a la realización de técnicas invasivas, la existencia de neutropenia, el ingreso en una unidad de cuidados intensivos, o el uso de antibióticos de amplio espectro o inmunosupresores. El origen más frecuente de este tipo de bacteriemias es el intestinal, seguido de las vías urinarias, y más de la mitad de los casos son nosocomiales. Los micro-organismos más frecuentemente aislados son los bacilos gramnegativos, seguidos de los cocos grampositivos. El aislamiento de anaerobios se sitúa en torno al 10% de los casos^{3,4}.

A continuación presentamos el caso de una paciente con un cuadro de septicemia polimicrobiana adquirida en la comunidad, secundaria a un proceso infeccioso intestinal, de evolución fulminante en pocas horas y en la que destaca la ausencia de factores predisponentes para el desarrollo de la sepsis.

CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años con antecedentes personales de alergia a penicilina, sin historia de intervenciones quirúrgicas ni tratamientos médicos crónicos. Unas 24 horas antes de su ingreso comienza con molestias abdominales difusas, deposiciones diarreicas de características no disintéricas y fiebre de hasta 40°C. Al día siguiente presenta agitación, desorientación y un vómito hemático, siendo remitida al hospital.

En la exploración clínica la paciente está agitada, con apariencia de gravedad, marcado tinte icterico de piel y mucosas, y petequias en la pared anterior del tronco. La presión ar-

terial a su llegada era de 120/60 mmHg, la frecuencia cardíaca de 100 l.p.m. y la temperatura de 40°C.

En las determinaciones analíticas efectuadas destacaba la presencia de una leucocitosis moderada (17.000/mm³), un hematocrito del 15,7 % (hemoglobina de 8,5 g/dL) y una cifra de 12.000 plaquetas/mm³. La gasometría arterial puso de manifiesto una insuficiencia respiratoria parcial con acidosis mixta. Las determinaciones de bioquímica plasmática y el estudio de coagulación no se pudieron realizar por hemólisis intensa de la muestra.

A los pocos minutos de su llegada a urgencias la paciente experimenta disminución progresiva del nivel de conciencia y deterioro hemodinámico, pese al tratamiento con inotrópicos y a la ventilación asistida, desarrollando finalmente una situación de disociación electromecánica que no responde a las medidas de reanimación cardiopulmonar.

Se solicitó autorización familiar para estudio necropsico, realizándose el examen postmortem transcurridas 2 horas desde el fallecimiento de la paciente.

En el examen externo del cadáver destacaba la presencia de un marcado tinte icterico, así como múltiples lesiones petequiales difusas, fluyendo a través de la comisura bucal y de la uretra un líquido de aspecto sanguinolento. En el proceso de apertura de la cavidad toracoabdominal llamaba la atención la crepitación del tejido celular subcutáneo, emitiendo un gas maloliente, así como la presencia de un derrame pleural bilateral de tipo hemorrágico, hemopericardio y hemoperitoneo de olor fétido. Distintos órganos vitales como el corazón, el páncreas, las suprarrenales, los riñones y el hígado tenían una consistencia pastosa, deshaciéndose a la manipulación y despidiendo gran cantidad de gas. La mucosa del tubo digestivo estaba congestiva y contenía en su interior heces líquidas. Se apreciaron múltiples divertículos en el colon, siendo todos ellos macroscópicamente normales. Todo el parénquima del SNC se encontraba macroscópicamente perforado por múltiples agujeros de pequeño a moderado tamaño, sin contenido en su interior (Figura 1).

Histológicamente se demostró la existencia de grandes espacios de neumatosis, en el límite de los cuales se situaban, como haciendo un ribete, gérmenes baciliformes de gran tamaño, agrupados en hileras. El parénquima de los distintos órganos vitales mencionados anteriormente estaba totalmente desestructurado por una necrosis masiva, que rodeaba estas zonas de gran densidad bacilar. Células de inflamación aguda, tales como polimorfonucleares, tan sólo se encontraron a nivel hepático, siendo la muerte celular el rasgo predominante (Figura 2). La mucosa del estómago e intestino delgado estaba necrótica, con áreas de ulceración, encontrándose la pared infiltrada por multitud de gérmenes baciliformes, también pre-

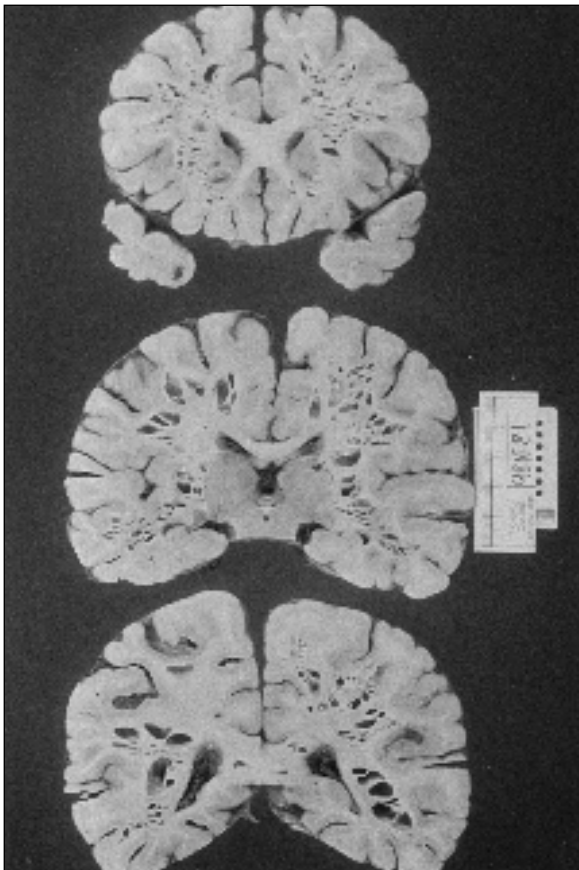


Figura 1. Cortes sagitales del cerebro. Macroscópicamente se observan múltiples cavidades de moderado tamaño, sin contenido en su interior.



sentos al igual que en el resto de la economía, en el interior de las luces vasculares.

El diagnóstico histológico fue el de sepsis por anaerobios, con lisis celular y neumatosis generalizada. Los cultivos microbiológicos realizados a nivel de pulmón e hígado fueron positivos para *C. perfringens* y *E. coli*.

DISCUSIÓN

Bacteriemia y sepsis son términos que, aunque en ocasiones se consideran como sinónimos, no lo son en sentido estricto¹. La sepsis implica la existencia de una infección orgánica confirmada y de respuesta inflamatoria sistémica a la misma, que se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones clínicas: temperatura oral mayor de 38°C o menor de 36°C; frecuencia cardíaca mayor de 90 l.p.m.; frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/minuto o PaCO₂ < 32 mmHg; leucocitosis mayor de 12.000/mm³ o leucopenia menor de 4000/mm³ o fórmula con más del 10% de cayados. El término de shock séptico se aplica a los casos de sepsis con hipotensión (que no responde a la reanimación con líquidos) y disfunción de órganos o anomalías de la perfusión, tales como acidosis metabólica, alteración aguda del estado mental, oliguria o síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis se han basado principalmente en el estudio de los casos originados por gérmenes gramnegativos⁵. Cuando los lipopolisacáridos de la pared celular (endotoxinas) interaccionan con los receptores de superficie de monocitos y macrófagos se liberan una serie de citocinas, siendo el factor de necrosis tumoral-*alfa* (TNF-*alfa*) el más potente mediador del síndrome de sepsis. La interleucina 1 (IL-1) y el interferón gamma tienen una acción sinérgica con el TNF-*alfa*, provocando la liberación de otros mediadores inflamatorios. El óxido nítrico (NO), generado por las células endoteliales y los macrófagos, aparece como el mediador final que produce la vasodilatación y depresión miocárdica (shock caliente), con el consiguiente secuestro sanguíneo al intersticio, provocando una disminución del gasto cardíaco y una vasoconstricción adrenérgica (shock frío) que ocasiona el daño celular. Las endotoxinas, a través de la activación del factor XII, producen asimismo fenómenos de coagulación intravascular diseminada.

A pesar de los avances realizados en el conocimiento de la fisiopatología, en la terapéutica antibiótica y en los tratamientos de soporte hemodinámico, la mortalidad por sepsis no se ha modificado sustancialmente en los últimos 20 años, variando entre el 40 y el 60% según distintas series, y causando unas 100.000 muertes al año en EE.UU.⁶.

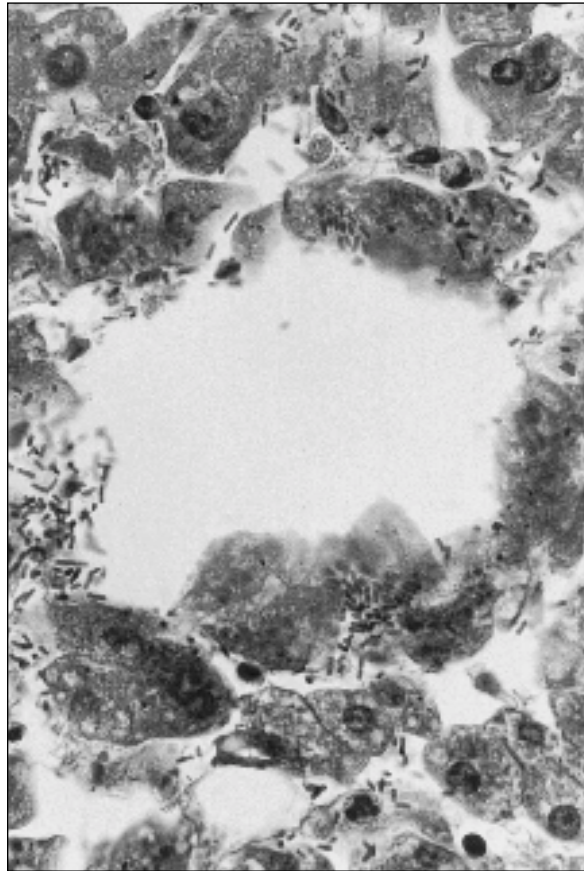


Figura 2. Detalle de un corte histológico correspondiente al hígado. Se observa un parénquima hepático necrótico, que delimita espacios de neumatosis ribeteados por gérmenes que se adentran en los sinusoides. Es de destacar la escasa reacción inflamatoria existente, siendo la muerte celular el rasgo predominante.

Los principales objetivos del tratamiento son:

A.- Combatir el germen causante, mediante la eliminación del foco de sepsis y de los factores que puedan contribuir al mantenimiento de la infección, así como con la rápida administración del tratamiento antibiótico adecuado. Dado que la mayoría de las muertes se producen en las primeras 48 horas se debe iniciar rápidamente un tratamiento empírico de amplio espectro por vía parenteral, previa extracción de 2 ó 3 muestras de sangre para hemocultivos. Este tratamiento debe consistir en una combinación de antibióticos bactericidas, incluyendo en la asociación un aminoglucósido, buscando sinergismo y amplia cobertura.

B.- Control del estado hemodinámico, respiratorio y metabólico, mediante la correcta infusión de fluidos con monitorización hemodinámica, el soporte ventilatorio y la oxigena-

ción precisos, la administración de hidrocortisona parenteral en caso de insuficiencia suprarrenal, etc.

C.- Actuación sobre los mediadores inmunológicos. La administración de anticuerpos monoclonales anti-lipopolisacárido (E5 y HA-1 A) ha presentado resultados contradictorios, reservándose su utilización según la IDSA (Infectious Diseases Society of America) a los casos de shock séptico por gram-negativos que no responden al tratamiento convencional⁷. La anti-toxina *beta* ha sido muy útil para modificar el curso clínico de la enteritis necrotizante causada por el *C. perfringens*⁸. Las transfusiones de granulocitos o de factores estimuladores de colonias (G-CSF y GM-CSF) deben ser reservadas para pacientes con producción defectuosa de los mismos que no respondan al tratamiento antibiótico correcto. Se están estudiando tratamientos con anticuerpos monoclonales anti-TNF y con inhibidores del NO, sin existir de momento evidencias de su eficacia^{9,10}.

E. coli es el microorganismo más frecuentemente implicado en los casos de sepsis; en cambio, la septicemia por *Clostridium* es una enfermedad rara, pero casi siempre mortal¹¹, siendo su agente etiológico más habitual el *C. perfringens*, bacilo grampositivo anaerobio y esporulado, que es ubicuo en la naturaleza y se encuentra habitualmente formando parte de la flora anaerobia del colon y del tracto genital femenino. El 50% de las infecciones graves por este agente son secundarias a accidentes, mientras que la otra mitad resulta de complicaciones de la cirugía intestinal, abortos sépticos, etc. Sus factores de virulencia más poderosos son las toxinas que produce¹²: la toxina *alfa* degrada la lecitina, destruyendo las membranas celulares de los hematíes, plaquetas y células musculares, ocasionando mionecrosis y hemólisis intravascular; la toxina *theta* causa la lisis de los leucocitos; la toxina *m* es la responsable de la producción de burbujas de gas; y la toxina *beta*, presente en las cepas C de *C. perfringens* es causa de la ente-

ritis necrotizante. Esta última entidad tiene una mortalidad del 40%, y se piensa que está producida por bacilos provenientes de la propia flora del paciente, ya que entre un 2 y un 9% de los humanos son portadores de dicha cepa. La enterotoxina está implicada en las toxi-infecciones alimentarias producidas por este microorganismo, consecuencia de la ingestión de carnes, legumbres o aves escasamente cocinadas.

Debemos tener en cuenta que la sepsis por *Clostridium* es una enfermedad de difícil sospecha cuando no existen factores predisponentes (cirugía, traumatismos, neoplasia de colon, etc.)¹³. La hemólisis intravascular (existente en el 50% de los casos) en un paciente con un cuadro febril agudo y síntomas biliares o digestivos, debe alertarnos ante tal posibilidad¹⁴. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del microorganismo en la sangre o en el foco de infección.

Consideramos interesante el caso clínico descrito debido al desarrollo fulminante de una sepsis polimicrobiana de probable origen intestinal en una paciente previamente sana. En los estudios necrópsicos se descartó la existencia de celulitis, mionecrosis, neumonía, colecistitis enfisematosa, patología genital, abscesos cerebrales, adenocarcinoma de colon, hipernefroma, hepatocarcinoma o procesos hematológicos malignos. Tampoco se encontraron perforaciones intestinales, diverticulitis, catéteres ni dispositivos de derivación, no habiendo antecedentes de cirugía abdominal reciente, transfusiones ni estado neutropénico, todos ellos factores predisponentes para el desarrollo de sepsis¹⁵.

Queremos destacar, por último, la importancia que un diagnóstico y tratamiento precoces tienen en estos pacientes, y que un alto porcentaje de las sepsis son de adquisición en la comunidad, por lo que su presencia en los servicios de urgencias no es en absoluto infrecuente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 2- Cisterna R, Ezpeleta C, Sota M, Group for Study of Nosocomial Infection of SEIMC. Bacteremia in Spain. A multicenter study (SEPSIS DATA). 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Lausanne, Switzerland, 1997.
- 3- Eykyn SJ, Gransden WR, Phillips I. The causative organisms of septicemia and their epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(SC):S41-S58.
- 4- Matas L, Martí C, Morera MA, Sierra M, Vilamala A, Corcoy F, Grupo de Microbiólogos de Hospitales Comarcales de Catalunya. Bacteriemia en 13 hospitales generales de la provincia de Barcelona. Estudio prospectivo de 1674 episodios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13:345-55.
- 5- Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7.
- 6- Munford RS. Sepsis y shock séptico. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editores. Principios de Medicina Interna. 14^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España 1997. p.885-91.
- 7- Wenzel RP, Andriole VT, Barlett JG, Batt MD, Bullock WE, Cobbs CG, et al. Antidotoxin monoclonal antibodies for gram-negative sepsis: guidelines from the IDSA. *Clin Infect Dis* 1992;14:973-6.
- 8- Kasper DL, Zalaznik DF. Gangrena gaseosa y otras infecciones por Clostridium.



- dios. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Marti JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editores. Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España 1997. p.1034-40.
- 9-** Nava E, Palmer RMJ, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: How much is beneficial? *Lancet* 1991;2:1555-7.
- 10-** Petros A, Bennet D, Vallance P. Effect of nitric oxide synthesis inhibition on hypotension in patients with septic shock. *Lancet* 1991;2:1537-58.
- 11-** Myers G, Ngoi SS, Cennerazzo W, Harris L, DeCosse JJ. Clostridial septicemia in an urban hospital. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:291-6.
- 12-** Samuelson J. Infectious Diseases. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T, editores. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6ª ed. Philadelphia: WB Saunders;1999. p.368-9.
- 13-** Martos F, Reguer JM, Seara R, Domínguez F, Contreras J, García-Delange T. Septicemia por *Clostridium perfringens* en ausencia de factores predisponentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13:187-8.
- 14-** Batge B, Filejski W, Kurowski V, Kluter H, Djonlagic H. Clostridial sepsis with massive intravascular hemolysis: rapid diagnosis and successful treatment. *Intensive Care Med* 1992;34:345-6.
- 15-** Strobel E, Nathrath M, Peters J, Abele-Horn M, Wollenweber J. Acute intravascular hemolysis in *Clostridium perfringens* sepsis. Differential diagnosis of hemolytic episodes. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119: 375-9.