Hemólisis masiva intravascular y sepsis: *Clostridium perfringens*, un patógeno a tener en cuenta

Alba Fernández-Fernández-de Quincoces*, Iraira Ereño-Orbea, Sorkunde Telletxea-Benguria y Rubén Álvarez-Álvarez

Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital de Galdakao, Usansolo, Bizkaia, España

Resumen

Describimos el caso de una mujer de 68 años con diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia, que ingresa en nuestro hospital con un cuadro compatible con colecistitis aguda. Durante las primeras horas de ingreso se realiza una colecistectomía de urgencia sin incidencias, tras lo que comienza con un cuadro de deterioro hemodinámico, fallo renal y clínica compatible con hemólisis intravascular y coagulopatía, de evolución fatal. La paciente fallece a las 48 horas tras el ingreso, a pesar de que se comenzó con tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro y de las medidas de soporte aplicadas. Se detectaron bacilos grampositivos en hemocultivos sensibles al tratamiento instaurado. La hemólisis masiva es un cuadro causado por el *Clostridium perfringens*, que puede asociarse a shock y fallo multiorgánico, como sucedió en este caso. Aunque es infrecuente, es muy importante un alto índice de sospecha y una rápida actuación terapéutica, ya que tiene una mortalidad del 70 al 100%.

Palabras clave: *Clostridium perfringens*. Hemólisis intravascular. Sepsis.

Massive intravascular hemolysis: *Clostridium perfringens*, a pathogen to be considered

Abstract

We describe the case of a 68-year-old diabetic type 2 and hypercholesterolemic woman admitted to our hospital with a clinical frame consistent with acute cholecystitis. During the first hours of admission, an emergency cholecystectomy was performed without incidents, after which she begins with a hemodynamic deterioration, renal and clinical failure compatible with intravascular hemolysis and coagulopathy, of fatal evolution. The patient died 48 h after admission, despite the fact that empirical broad-spectrum antibiotic treatment and the support measures applied were started. Gram-positive bacilli were detected in blood cultures sensitive to the treatment established. Massive hemolysis is a condition caused by *Clostridium perfringens*, which can be associated with shock and multiple organ failure, as happened in this case. Although it is infrequent, a high index of suspicion and a rapid therapeutic action is very important, since it has a mortality of 70-100%.

Key words: *Clostridium perfringens*. Intravascular hemolysis. Sepsis.

Correspondencia:

*Alba Fernández-Fernández-de Quincoces
E-mail: alba.fernandezfernandezdequincoces@osakidetza.eus

Fecha de recepción: 04-12-2018
Fecha de aceptación: 15-08-2019
DOI: 10.24875/RAA.19000026

Disponible en internet: 22-11-2019
Rev Argent Anestesiología. 2019;77(1):18-21
www.revistaargentinaanestesiologia.com

0370-7792 © 2019 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La sepsis asociada a hemólisis intravascular masiva es una entidad rara pero muy grave causada por el *Clostridium perfringens*, un bacilo grampositivo anaerobio ubicuo del tracto gastrointestinal y genitourinario. Es muy importante realizar un diagnóstico y tratamiento precoz para evitar un desenlace fatal, ya que se trata de una entidad con alta mortalidad.

Caso clínico

Mujer de 68 años, alérgica a pirazolonas y derivados, con diabetes *mellitus* tipo 2 e hipercolesterolemia, en tratamiento con omeprazol, metformina y simvastatina, que acude a urgencias de nuestro centro por dolor epigástrico opresivo irradiado hacia la espalda en cinturón, acompañado de cortejo vegetativo con náuseas y sudoración.

A la exploración presenta tensión arterial adecuada, afebril, saturación de oxígeno 97%, y exploración física anodina. Se diagnostica de posible pancreatitis y se ingresa en la planta de digestivo para control.

A las 12 horas del ingreso comienza con afectación creciente del estado general, con dolor refractario a la analgesia pautada, pico febril de 39 °C, asociando inestabilidad hemodinámica, hipotensión y oligoanuria. A la palpación presenta abdomen globuloso y doloroso en el hipocondrio derecho, Murphy positivo. Se realiza tomografía axial computarizada abdominal urgente, que informa de múltiples lesiones hepáticas sugestivas de abscesos en el lóbulo hepático derecho. Vesícula con leve edema de pared, de probable carácter reactivo, sin poder descartar colecistitis aguda.

Se comienza con sueroterapia intensiva, se le añade tratamiento antibiótico de amplio espectro con piperacilina-tazobactam y amikacina, y se continúa con sueroterapia. Se avisa a cirugía que decide realizar una intervención quirúrgica urgente, y realiza una colecistectomía laparotómica. Se lleva a cabo anestesia general con inducción de secuencia rápida (1.5 mcg/kg de fentanilo, 0.2mg/kg de etomidato, 1mg/kg de succinilcolina), y presenta inestabilidad hemodinámica que precisa soporte vasopresor con noradrenalina (NAD) a dosis de 0.1 mcg/kg/min en aumento hasta 0.4 mcg/kg/min, para mantener tensión arterial media (TAM) por encima de 75 mmHg. Se canaliza la vía central yugular interna derecha y la arteria radial izquierda. Ingresa en reanimación intubada y conectada a ventilación mecánica.

A lo largo de las horas presenta un empeoramiento progresivo, inestabilidad hemodinámica en aumento, en anuria desde el ingreso. Inestabilidad respiratoria,

y analíticamente acidosis metabólica, caída del hemograma y coagulopatía (hemoglobina [Hb] 7,7 g/dl y hematocrito [Hcto] 22%, tiempo de protrombina [TP] 42%, *International Normalized Ratio* [INR] 1.87)

Comienza con sangrado a través de la sonda uretral y del tubo endotraqueal, sugestivo de coagulopatía. En vista del descenso importante de la Hb, se decide reintervenir a la paciente de urgencia para descartar posible sangrado en el lecho quirúrgico.

Se realiza laparotomía exploradora, con anestesia general con inducción de secuencia rápida, y precisa transfusión de 4 concentrados de hemáties, 600 ml plasma fresco congelado (PFC) y fibrinógeno 2 g, e infusión de perfusión de dobutamina a 2 mcg/kg/min, donde no se objetiva sangrado intraabdominal.

Reingresa en reanimación intubada, sedoanalgesia y conectada a ventilación mecánica, con una importante acidosis metabólica y lactato de 4.6 mmol/l. Se comienza con tratamiento de soporte vital.

Desde el laboratorio de microbiología informan del crecimiento de bacilos grampositivos en el hemocultivo, por lo que se añade al tratamiento linezolid.

En las siguientes horas, la paciente desarrolla un fallo multiorgánico en el contexto del *shock* séptico, con evolución fatal. Analíticamente persiste la acidosis metabólica grave, importante aumento de parámetros sépticos (procalcitonina 18.01 ng/mk, PCR 112.2 mg/l, lactato 12.9 mmol/l) y datos de coagulopatía más acusada (plaquetas 139 mil/mm³, TP 31%, INR 2.46, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) 57 s), y persisten signos de sangrado a través de los orificios buconasales. Fallo renal agudo con anuria refractaria al tratamiento. Se transfunden 600 ml plasma, y se administra 5 mg de NovoSeven® y 10 mg vitamina K/12 h.

En las siguientes horas hay un empeoramiento de la situación, con soporte vasopresor y respiratorio muy alto, sin conseguir objetivos de oxigenación ni flujo tisular adecuado. Acidosis metabólica muy grave, con hipoxemia franca y los parámetros sépticos disparados.

Clínicamente, la situación es irreversible, con desenlace en fallecimiento.

A los 2 días del episodio se confirmó el aislamiento en sangre de *C. perfringens* sensible a penicilina y metronidazol, y se observó la presencia de hemólisis masiva en los análisis de sangre.

Discusión

El *C. perfringens* es un bacilo grampositivo, anaeróbico y esporulado, de la flora comensal del tracto genitourinario y gastrointestinal. Es muy virulento, ya que tiene

una alta capacidad de proliferación, duplica su número en 7 minutos, y secreta varias toxinas que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad^{1,2}. Entre ellas está la alfa toxina o fosfolipasa C lecitinasa, que mediante su actividad fosfolipasa C hidroliza los fosfolípidos de la membrana de los hematíes, y produce esferocitosis y posterior hemólisis intravascular masiva y fulminante (7-15% casos)²⁻⁴. La alfa toxina también es la responsable de causar gangrena gaseosa y puede provocar una coagulopatía intravascular diseminada, leucoencefalopatía y *shock* con fracaso multiorgánico^{5,6}.

Análíticamente se puede ver discordancia entre el hematocrito y la hemoglobina, y se puede hallar un valor de hemoglobina falsamente alto, debido a que aumenta la fracción libre en plasma^{3,6}. Hallaremos un volumen corpuscular medio bajo, reticulocitos altos, lactato deshidrogenasa (LDH) > 1,000, haptoglobina colapsada y bilirrubina libre aumentada. La actividad fosfolipasa C también puede causar trombocitopenia por destrucción plaquetaria. El frotis periférico mostrará microesferocitos y neutrófilos vacuolados sin esquistocitos, con «células fantasma», vacías, debido a que su débil membrana no es capaz de retener la hemoglobina⁴.

Al encontrarnos en el frotis una hemólisis intravascular masiva, deberemos realizar un diagnóstico diferencial para descartar otras causas potencialmente tratables, como la malaria, bartonellosis, babesiosis, síndrome hemolítico urémico, hemoglobinuria paroxística nocturna, hemólisis por veneno de serpiente y grandes quemados^{4,6}.

Hay factores predisponentes que favorecen la posibilidad y la gravedad de padecer la infección: edad avanzada³, sexo masculino⁶, infecciones posparto o postaborto, diabetes *mellitus* mal controlada², cirrosis⁴, inmunodepresión², enfermedades oncológicas (desde los tumores sólidos, especialmente gastrointestinales y genitourinarios^{3,4}, hasta leucemia)², y tratamientos de quimioterapia y radiación asociados con el cáncer⁷. También se asocia a heridas profundas, abscesos hepáticos⁴, colecistitis, neumonías, empiemas y endocarditis⁶.

La septicemia por *C. perfringens* con hemólisis masiva tiene una tasa de mortalidad del 70 al 100%⁴. Por tanto, es muy importante tener sospecha clínica de esta complicación en caso de signos de hemólisis asociados a un cuadro séptico hepatobiliar con diabetes *mellitus* no controlada como factor de riesgo. Un tratamiento antibiótico inmediato, así como el control de la fuente con desbridamiento quirúrgico o drenaje percutáneo, disminuye la mortalidad un 25 - 30%⁴. Se ha observado también que la terapia con oxígeno hiperbárico inhibe la producción de toxinas por parte del *C. perfringens*⁴

y disminuye la velocidad de crecimiento y la capacidad de supervivencia de la bacteria, ya que estas carecen de superóxido dismutasa³. El tratamiento sintomático de la coagulación intravascular diseminada podría mejorar también la supervivencia de estos pacientes¹.

En un estudio que compara la supervivencia entre grupos supervivientes y no supervivientes de sepsis causada por *C. perfringens*, se ha observado que los niveles de fibrinógeno eran menores en el grupo de no supervivientes, por lo que se podrían considerar niveles plasmáticos bajos de fibrinógeno como factor de riesgo^{2,8}.

El tratamiento antibiótico estándar contra el *C. perfringens* consiste en dosis altas de penicilina G (10 - 24 millones U/día) y clindamicina 2,700 mg/día. Esta asociación ha demostrado disminuir la mortalidad⁴. Además, la clindamicina inhibe la producción de la fosfolipasa C lecitinasa e inhibe la producción de toxinas². Aunque dado que la infección concomitante con otros gérmenes es frecuente, debería iniciarse un tratamiento antibiótico empírico con antibióticos de amplio espectro⁶.

Nuestra paciente demostró estas características y rápidamente se comenzó con antibioterapia empírica. No se llegó a administrar clindamicina porque el diagnóstico definitivo fue *postmortem*, pero sí que se cubrieron cocos grampositivos. A pesar de ello, la evolución fue fulminante, con fracaso multiorgánico precoz en las primeras 24 horas del ingreso en reanimación.

En conclusión, el reconocimiento rápido y el tratamiento con terapia antibiótica empírica y la intervención quirúrgica adecuada deberán realizarse tan pronto como sea posible. Por ello, ante toda sepsis de origen abdominal que curse con hemólisis masiva debemos sospechar la presencia de *C. perfringens*, incluso en ausencia de enfermedad maligna u otros factores predisponentes, y administrar el tratamiento oportuno.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran que no existe ningún financiamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo se ha preservado la identidad de los pacientes pero no se ha logrado obtener el consentimiento informado por fallecimiento prematuro.

Bibliografía

1. Rives C, Chaudhari D, Swenson J, Reddy C, Young M. *Clostridium perfringens* liver abscess complicated by bacteremia. *Endoscopy*. 2015;47(S01):E457.
2. Samuels E, Hack JB. *Clostridium perfringens* Septicemia: A Critical Emergency Department Identification. *Emergency Medicine*. 2014;46(10):451-4.
3. Siu-Tong L, Ming Kai L. A middle-aged lady with a pyogenic liver abscess caused by *Clostridium perfringens*. *World J Hepatol*. 2012;4(8):252-5.
4. Cochrane J, Bland L, Noble M. Intravascular Hemolysis and Septicemia due to *Clostridium perfringens* Emphysematous Cholecystitis and Hepatic Abscesses. *Case reports in medicine*. 2015;10:1-3.
5. Van Bunderen CC, Bomers MK, Wesdorp E, Peerbooms P, Veenstra J. *Clostridium perfringens* septicaemia with massive intravascular haemolysis: a case report and review of the literature. *Netherlands J Med*. 2010;68(9):343-6.
6. Pita E, Sarmiento A, Bautista A, González M, Agulla JA. Hemólisis masiva intravascular secundaria a sepsis por *Clostridium perfringens*. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2010;57:314-6.
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:e955-60.
8. Fujita H, Nishimura S, Kurosawa S, et al. 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.