

ORIGINAL

Osteomielitis postraumática difícil de tratar: papel del *Clostridium celerecrescens*



S. Mormeneo Bayo^{a,*}, I. Ferrer Cerón^a, P. Martín Juste^b, J. Lallana Dupla^b,
M.I. Millán Lou^a y J.M. García-Lechuz Moya^a

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 11 de octubre de 2019; aceptado el 5 de diciembre de 2019

Disponible en Internet el 16 de enero de 2020

PALABRAS CLAVE

*Clostridium
celerecrescens*;
Osteomielitis
postraumática;
Hueso largo;
Herida

Resumen

Objetivo: Se ha realizado una revisión sobre las infecciones producidas por *Clostridium celerecrescens* que aparecen recogidas en la literatura. *C. celerecrescens* es un patógeno emergente relacionado con infecciones de heridas traumáticas que progresan a infecciones profundas y osteomielitis.

Métodos: En la literatura solo se han encontrado 4 casos con suficientes datos para ser analizados; nosotros añadimos un nuevo caso y experiencia en el manejo de la infección. La identificación se realizó mediante espectrometría desorción/ionización láser asistida por matriz acoplada a un detector de tiempo de vuelo (MALDI-TOF) o mediante galería API. Se realizó secuenciación del ARNr 16S en todos los casos.

Resultados: La identificación de la bacteria fue discrepante según el método utilizado debido a las similitud fenotípica y genética con otras especies del mismo género. La identificación mediante MALDI-TOF y galerías API no resulta adecuada para la determinación a nivel de especie, siendo necesaria la secuenciación del ARNr 16S. El tratamiento de la infección incluye combinaciones de antibióticos complejas y tratamiento quirúrgico junto con curas de piel y partes blandas debido a la persistencia de la bacteria a lo largo del tiempo.

Conclusión: El presente estudio manifiesta el potencial patogénico de *C. celerecrescens* en infecciones postraumáticas y la necesidad de mejorar el tratamiento de estas infecciones

© 2020 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: samorbayo@hotmail.com (S. Mormeneo Bayo).

KEYWORDS

Clostridium celerecrescens;
Post-traumatic
osteomyelitis;
Long bone;
Wound

A review of difficult-to-treat post-traumatic osteomyelitis: Role of *Clostridium celerecrescens*

Abstract

Purpose: We reviewed the clinical features of post-traumatic infections produced by *Clostridium celerecrescens* reported in the literature. *C. celerecrescens* is an emerging pathogen involved in traumatic wound infection that progresses to deep infection and osteomyelitis.

Methods: We found only 4 cases reported in the literature with enough data to be analysed and we added our own case and experience with this type of infection. The identification was performed by matrix-assisted desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI TOF) or API gallery, and 16S rRNA gene sequencing were performed to confirm identification in all cases.

Results: Identification of the bacteria is discrepant according to the method used due to the genetic and phenotypic similarities of other species of the genus. Identification through MALDI-TOF and API gallery is not suitable for determining the specie, confirmation by 16S rRNA sequencing being necessary. Treatment of the infection included complex antibiotic combinations and surgical treatment together with skin and soft tissue dressings due to the persistence of the pathogen over time.

Conclusion: This report supports the pathogenic role of *C. celerecrescens* in post-traumatic infections and the need to improve the management of these difficult-to-treat infections.

© 2020 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El origen de la osteomielitis postraumática es el resultado de un traumatismo o infección nosocomial tras el tratamiento de un traumatismo, en el que los patógenos alcanzan el hueso, proliferan en el tejido traumatizado y causan infección ósea. La presencia de un implante o fracturas abiertas favorece la introducción de anaerobios y bacilos gramnegativos. La persistencia de la infección ósea favorece la osteomielitis crónica, frecuentemente polimicrobiana. Aunque todos los huesos pueden verse involucrados, la osteomielitis se produce sobre todo en la extremidad inferior. Una terapia adecuada debe contemplar drenaje y desbridamiento del foco acompañado de tratamiento antibiótico que en la mayoría de los casos podrá basarse en el resultado microbiológico¹.

El género *Clostridium* está formado por un grupo heterogéneo de bacilos grampositivos esporulados que están presentes en el ambiente y colonizan el tracto intestinal de los mamíferos². El género comprende más de 220 especies de anaerobios estrictos (algunos pueden ser aerotolerantes), pero solo unas pocas son consideradas clínicamente relevantes³. Debido al gran número de especies que comprende el género, algunos *Clostridium* spp. pueden no identificarse correctamente. Esto es lo que ocurre con *Clostridium celerecrescens*, una especie que comparte las mismas propiedades bioquímicas y de sensibilidad que otras especies del género *Clostridium*^{2,4,5}. El primer caso de *C. celerecrescens* fue publicado en 1989 y fue aislado de estiércol de vaca en un cultivo enriquecido con celulosa metanogénica. El nombre se debe al crecimiento tan rápido que presenta el microorganismo⁶.

Se han publicado hasta la fecha más de 800 casos de infecciones óseas producidas por anaerobios en los últi-

mos 50 años. De hecho, en las infecciones de huesos largos el género *Clostridium* está involucrado en muchos casos⁷. Hasta el momento, se han publicado únicamente 4 artículos de osteomielitis producida por *C. celerecrescens*; en todos ellos existía el antecedente de fractura ósea postraumática. Nosotros presentamos un nuevo caso y realizamos una revisión de los casos publicados, con el objetivo de realizar una identificación y manejo adecuados de la osteomielitis producida por *C. celerecrescens*.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda desde 1980 en adelante de todos los artículos en inglés y en español en los que aparecían las palabras clave *Clostridium celerecrescens* y/o *Clostridium sphenoides*.

La identificación se llevó a cabo mediante espectrometría desorción/ionización láser asistida por matriz acoplada a un detector de tiempo de vuelo (MALDI-TOF) o mediante galería API. La secuenciación del ARNr 16S se llevó a cabo en todos los casos. La secuenciación masiva se realizó en un caso⁸.

La concentración mínima inhibitoria se determinó mediante e-test de anaerobios en todos los casos. En nuestro caso, la interpretación de la concentración mínima inhibitoria se hizo de acuerdo con los criterios de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas para anaerobios grampositivos (EUCAST 2016/2017).

Resultados

Se han encontrado 4 casos publicados en la literatura y nosotros contribuimos con un nuevo caso, con características

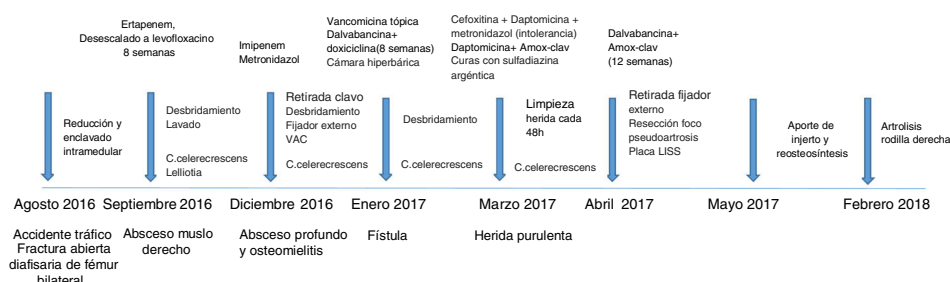


Figura 1 Curso de la enfermedad causada por *Clostridium celerecrescens* en la osteomielitis postraumática.

similares a los casos ya publicados. Las referencias de estos artículos aparecen reflejadas y resumidas en la [tabla 1](#).

El caso que exponemos es el de una mujer de 39 años sin enfermedad de base que en agosto de 2016 sufre una colisión de tráfico, presentando como lesiones principales: fractura abierta diafisaria de fémur bilateral y múltiples fracturas costales. Tras la estabilización inicial, la paciente es intervenida en otro centro de forma urgente, realizándose reducción y enclavado intramedular en ambas fracturas de fémur, siendo la evolución satisfactoria en el postoperatorio inmediato, por lo que recibió el alta hospitalaria.

En septiembre de 2016 acude a Urgencias de nuestro centro por absceso en el muslo derecho que necesita ser drenado en quirófano. En los cultivos de las muestras intraoperatorias se aísla *Lelliottia amnigena* y *Clostridium* spp. Así pues, ante los hallazgos obtenidos, se decide reintervención, realizándose desbridamiento y lavado abundante y tratamiento antibiótico. Una vez completada la pauta antibiótica, se consigue la erradicación de *L. amnigena*. Sin embargo, *Clostridium* spp. se siguió aislando en los cultivos hasta marzo de 2017 a pesar de diferentes combinaciones de antibióticos y más de 18 desbridamientos. En la [figura 1](#) se muestra la evolución clínica de la paciente junto con el tratamiento antibiótico pautado.

En la actualidad, la paciente se encuentra en tratamiento rehabilitador, precisa ayuda de una muleta para sus desplazamientos, así como el empleo de un alza de 7 mm en la extremidad inferior izquierda por dismetría. No ha vuelto a presentar signos clínicos o analíticos de infección en el seguimiento realizado hasta el momento actual y se está estudiando el riesgo-beneficio de la colocación de una prótesis total en la rodilla derecha.

En los 5 casos, la identificación realizada por MALDI-TOF fue *C. sphenoides* y *Clostridium clostridioforme* por la galería API.

La secuencia del gen ADNr 16S se relacionó en todos los casos con *C. celerecrescens*. En nuestro caso, la secuencia del gen ADNr 16S se determinó con los *primers* 16S-F y E533R, estando relacionado con *C. celerecrescens* un 99% (QC 100%, Ident 99%) (NCBI accession no. AB 910754.1).

La sensibilidad antibiótica, en nuestro caso, fue: bencilpenicilina = 4, ampicilina $\leq$ 4, amoxicilina-clavulánico $\leq$ 4/2, piperacilina-tazobactam = 16, imipenem = 8, clindamicina > 256, metronidazol $\leq$ 4 y vancomicina = 0,5 μ g/mL. La concentración mínima inhibitoria de los otros casos aparece reflejada en la [tabla 1](#). Merece la pena mencionar que aunque moxifloxacino mostró un buen perfil contra esta bacteria, no se seleccionó el tratamiento con quinolonas como terapia en ninguno de los casos publicados

excepto en el último, donde *C. celerecrescens* se aisló de un absceso.

Discusión

La osteomielitis postraumática puede estar causada por un amplio número de microorganismos, como *Aeromonas*, *Pseudomonas* y otras enterobacterias, la mayoría de ellos presentes en el suelo, el agua y el detritus orgánico⁹⁻¹¹, por lo que en caso de fracturas abiertas se debe sospechar de infección por anaerobios, donde *Clostridium* cobra una especial relevancia. Los factores de virulencia de algunas especies de *Clostridium* en hueso y tejidos blandos no se conocen por completo^{4,6}, pero diversos estudios apuntan a que la producción de esporas, el diferente grado de movilidad y la producción de enzimas y toxinas pueden producir necrosis y lisis de leucocitos.

C. celerecrescens aparece en todos los casos reflejados en la bibliografía asociado a osteomielitis postraumática. Esta bacteria se aisló en diferentes muestras y a diferentes tiempos. De hecho, en nuestro caso, la paciente sufrió el accidente en agosto de 2016 y *C. celerecrescens* se siguió aislando después de más de 7 meses, terminando el tratamiento antibiótico en julio de 2017.

La identificación por MALDI-TOF y por la galería API no es adecuada para la determinación a nivel de especie, ya que no son capaces de discriminar entre *C. sphenoides* y *C. celerecrescens*. De hecho, en 2 casos se reportó el aislamiento de ambos géneros en la misma muestra por 2 métodos diferentes; la identificación se confirmó posteriormente por ARNr 16S. Sin embargo, en un caso, la secuenciación masiva fue discordante con el ARNr 16S, posiblemente debido a que el *primer* utilizado en el análisis del ARNr 16S no era específico. Una posible explicación de por qué la bacteria raramente se aísla de muestras clínicas puede ser su similitud fenotípica y genética con otras especies del género. Por esta razón, el análisis molecular se hace necesario.

En los casos publicados, el tratamiento incluyó combinaciones complejas de antibióticos, en todos los casos con cobertura para anaerobios. Es importante resaltar que dentro del grupo *C. clostridioforme*, en el cual se engloba *C. celerecrescens*, la resistencia antibiótica es relativamente frecuente. En nuestro caso, el tratamiento empírico no fue el adecuado debido a la elección de carbapenémicos, siendo la sensibilidad *in vitro* a imipenem intermedia. A pesar del ajuste del tratamiento con antibióticos específicos, la bacteria no se pudo erradicar, siendo necesaria terapia hiperbárica y tratamiento con dalvabancina para

Tabla 1 Resumen de los 4 casos publicados en la literatura relacionados con *Clostridium celerecrescens*

Referencia	Edad/sexo. Enfermedad de base	Fuente	Hallazgos microbiológicos	CMI (µg/mL)	Tratamiento antibiótico	Resultado
Perkins et al. ⁸	20/H. Ninguna	Fractura grado II de radio y cúbito derecho	<i>C. sphenoides</i> (MALDI), <i>C. celerecrescens</i> (ARNr 16S) y <i>C. sphenoides</i> (SM)	Penicilina = 3 Piperacilina (solo se especifica que es 5) Vancomicina = 1,5 Daptomicina = 0,25 Clindamicina > 256 Metronidazol (solo se especifica que es 5)	1. Trimetoprima-sulfametoxazol, cefalexina y clindamicina (sin mejoría) 2. Vancomicina y ampicilina/sulbactam 3. Daptomicina y piperacilina/tazobactam 4. Ampicilina/sulbactam (6 semanas) 5. Amoxicilina/clavulánico oral (3 meses)	Curación
Mischnik et al. ³	55/H. DM, EAP, alcoholismo	En 2000, fractura abierta de tibia grado III	2000: bacteria productora de esporas (sin más información) 2001: SAMS Sigüientes 8 años sin clínica 2009 y 2010: <i>C. clostridioforme</i> (API), <i>C. sphenoides</i> (MALDI-TOF) y <i>C. celerecrescens</i> (ARNr 16S)	Amoxicilina/clavulánico = 2 Clindamicina = 2 Imipenem = 2 Metronidazol = 0,06	2009: 1. Cefuroxima iv (1.500 mg 3 veces/día) + metronidazol iv (400 mg 3 veces/día) durante 15 días 2. Clindamicina tópica 3. Terapia oral no especificada durante 6 semanas 2010: Cefuroxima (1.500 mg, 3 veces/día) + metronidazol (400 mg, 3 veces/día)	Curación
Bouvet et al. ²	20/H. Ninguna	Herida traumática cortando leña	<i>C. clostridioforme</i> (tiras rápidas 32A) y <i>C. celerecrescens</i> (ARNr 16S)	Amoxicilina/clavulánico = 0,75 Moxifloxacino = 0,38 Vancomicina = 1,5	1 g amoxicilina + clavulánico, 3 veces/día durante 7 días	Curación
Glazunova et al. ⁹	45/H	Fractura abierta de fémur tras caída	Primero se aisló <i>Enterobacter cloacae</i> . Un mes después, <i>Eubacterium limosum</i> se identificó con las galerías API 20A Por análisis del ARNr 16S se identificó como <i>C. celerecrescens</i>	No especificado	Ciprofloxacino (500 mg × 3, 3 veces/día) y ceftriaxona (2 g/día) para <i>E. cloacae</i> Sulfametoxazol (800 mg × 6/día), trimetoprima (160 mg × 6/día), clindamicina (600 mg × 2/día) y metronidazol (250 mg × 2/día) para <i>C. celerecrescens</i>	Curación

CMI: concentración mínima inhibitoria; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; iv: intravenoso; SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SM: secuenciación masiva.

un manejo más cómodo de la paciente. Es necesario seguir estudiando un mayor número de casos para obtener datos más representativos de la sensibilidad antibiótica de esta especie.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que el tratamiento de la osteomielitis debe ser combinado con la cirugía de desbridamiento para el control del foco infeccioso. La influencia de la cirugía en la evolución de la paciente es un hecho que debe tenerse en cuenta al evaluar el caso.

Del mismo modo, un tratamiento adecuado de la piel y partes blandas es indispensable para la recuperación del tejido óseo. Nos parece relevante destacar que en este caso la pauta de curas con la que mejor evolucionó la paciente fue con el empleo de compresas impregnadas en sulfadiazina argéntica. Este producto es ampliamente utilizado en el tratamiento de otras lesiones como quemaduras, pero no existe evidencia sobre su uso en defectos de cobertura de partes blandas en enfermedad infecciosa¹¹.

En todos los casos, la recuperación de los pacientes fue completa, aunque la bacteria fue aislándose repetidamente a lo largo del tiempo.

Un tratamiento quirúrgico intensivo, junto con curas de piel y partes blandas, resulta vital. Este artículo apoya el papel patogénico de *C. celerecrescens* en la producción de infecciones raras y difíciles de tratar. Por esta razón, es importante el análisis molecular para realizar una correcta identificación de especies relacionadas.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mader JT, Cripps MW, Calhoun JH. Adult posttraumatic osteomyelitis of the tibia. Clin Orthop Relat Res. 1999;14–21.
2. Bouvet P, K'Ouas G, Le Coustumier A, Popoff MR. *Clostridium celerecrescens*, often misidentified as "*Clostridium clostridioforme* group", is involved in rare human infection cases. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;74:299–302.
3. Mischnik A, Zimmermann S, Bekeredjian-Ding I, Egermann M. Relapse of posttraumatic osteomyelitis due to *Clostridium celerecrescens*. Infection. 2011;39:491–4.
4. Carroll KC, Pfaller MA, Landry ML, McAdam AJ, Patel R, Richter SS, et al. Manual of Clinical Microbiology. 12th ed. Washington D.C.: ASM Press; 2019.
5. Steer T, Collins MD, Gibson GR, Hippe H, Lawson PA. *Clostridium hathewayi* sp. nov., from human faeces. Syst Appl Microbiol. 2001;24:353–7.
6. Palop MLL, Valles S, Piñaga F, Flors A. Isolation and Characterization of an Anaerobic, Cellulolytic Bacterium, *Clostridium celerecrescens* sp. nov. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 1989;68–71.
7. Brook I. Microbiology and management of joint and bone infections due to anaerobic bacteria. J Orthop Sci. 2008;13:160–9.
8. Perkins MJ, Snesrud E, McGann P, Duplessis CA. *Clostridium sphenoides* chronic osteomyelitis diagnosed via matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, conflicting with 16S rRNA sequencing but confirmed by whole genome sequencing. Mil Med. 2017;182:e1669–72.
9. Glazunova O, Raoult D, Roux V. First identification of *Clostridium celerecrescens* in liquid drained from an abscess. J Clin Microbiol. 2005;43:3007–8.
10. Wright JB, Lam K, Burrell RE. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: A role for topical silver treatment. Am J Infect Control. 1998;26:572–7.
11. Bonatus TJ, Alexander AH. Posttraumatic *Aeromonas hydrophila* osteomyelitis. Orthopedics. 1990;13:1158–63.