

ARTÍCULO ORIGINAL

Brote de *Ralstonia mannitolilytica* en inmunodeprimidos asociado a contaminación de un fármaco

María Florencia Prieto¹, Paola Yasenzanero², Paula Chas³, Natalia Bellati³, Norma Yoya³, Alejandra Jourdan⁴, Ana Montenegro⁵, Élica Gauna⁵ y Antonella Jacinto⁵.

RESUMEN

Objetivo: La *Ralstonia mannitolilytica* es una bacteria con la capacidad de contaminar fármacos y productos farmacéuticos, originando brotes de infecciones asociadas al cuidado de la salud. Este estudio describe un brote por este microorganismo que pudo ser controlado a través de una investigación epidemiológica y la identificación de la fuente de infección.

Materiales y métodos: Se realizó una descripción retrospectiva y análisis de la serie de casos de infecciones por *R. mannitolilytica* en una institución de tercera complejidad de 80 camas durante agosto de 2023. Todas las pacientes afectadas fueron mujeres en tratamiento quimioterápico, ya sea en internación en sala general o en hospital de día. Se incluyeron a todas las pacientes con cultivos positivos a *R. mannitolilytica*. Se realizó un análisis epidemiológico de los casos y pruebas de bacteriología en productos farmacéuticos para identificar posibles fuentes de infección.

Resultados: 6 pacientes presentaron infecciones asociadas a catéter de quimioterapia con cultivos positivos para *R. mannitolilytica*. Las pacientes realizaban diferentes tratamientos quimioterápicos, pero presentaban en común dos fármacos: dexametasona ampollas y heparina sódica en frascos ampollas. Se analizaron estos productos y se encontró desarrollo de *R. mannitolilytica* en las ampollas de 2 ml de un lote de dexametasona.

Conclusiones: *R. mannitolilytica* es una bacteria que se puede desarrollar en medios con pocos requerimientos nutricionales y los brotes hospitalarios son una realidad. Es importante controlar rápidamente estos eventos para evitar mayores complicaciones.

Palabras clave: *R. mannitolilytica*, brote, infecciones asociadas al cuidado de la salud.

¹ Servicio de Infectología, Instituto Médico Quirúrgico Garat, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

² Laboratorio Lebym, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

³ Laboratorio Vallory, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

⁴ Servicio de Farmacia, Instituto Médico Quirúrgico Garat, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

⁵ Servicio de Enfermería, Instituto Médico Quirúrgico Garat, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

Autora responsable para correspondencia:

María Florencia Prieto, maflorenciap@yahoo.com.ar

Recibido: 4/3/24 **Aceptado:** 23/5/24

El estudio no contó con ningún soporte económico. Los autores de este trabajo declaran que los contenidos del material expuesto no han sido publicados anteriormente.

Introducción

La *Ralstonia mannitolilytica* pertenece al género *Ralstonia* spp. que son bacilos Gram negativos, no fermentadores, que se encuentra en el medio ambiente, especialmente húmedos. Suelen ser resistentes a los desinfectantes y tienen la capacidad de generar *biofilm* o biopelícula. Las especies principales son *R. pickettii*, *R. solanacearum*, *R. insidiosa* y *R. mannitolilytica*. No suelen ser patógenas *per se*, pero se han vinculado a infecciones asociadas al cuidado de la salud como gérmenes oportunistas (1, 2).

Las infecciones asociadas a productos farmacéuticos contaminados no suelen ser frecuentes y en general ocurren durante el proceso de producción. Se han descrito varios casos con productos contaminados y diversos tipos de infecciones asociadas (1, 2, 3). Suelen producir brotes, en poblaciones determinadas, aunque generalmente con escasos casos debido a que se trata de bacterias de baja virulencia. No obstante, pueden ocasionar brotes de gran relevancia debido a la dificultad para localizar la fuente y así lograr controlarla (4). Esta bacteria ha sido hallada en agua destilada estéril, solución fisiológica, ranitidina endovenosa, narcóticos, desinfectantes de piel, botellas de hemocultivos, ampollas de magnesio y otros productos utilizados en el tratamiento de pacientes internados. Estos productos contaminados pueden ser administrados por vía endovenosa directa, por goteo en infusión o en la curación de heridas, produciendo infecciones.

Los pacientes en tratamiento quimioterápico, como los descritos en este brote, son pacientes considerados inmunosuprimidos, más susceptibles y vulnerables frente a infecciones oportunistas (5). Este estudio describe la experiencia con un brote de *R. mannitolilytica* en una serie de cinco pacientes bajo tratamiento quimioterápico con catéteres implantables, la investigación epidemiológica realizada y la evaluación microbiológica para identificar posibles fuentes y detener el brote.

Materiales y métodos

Durante el período de julio a agosto de 2023 se identificaron varios episodios de fiebre en pacientes oncológicas con catéter implantable, en tratamiento quimioterápico por cáncer de mama, cuyos cultivos resultaron positivos a *Ralstonia* en muestras de retrocultivo del

catéter de quimioterapia o en hemocultivos periféricos. Estas pacientes fueron asistidas en el Servicio de Oncología de una institución privada de alta complejidad de la ciudad de Concordia, Entre Ríos, Argentina. Todas las pacientes fueron atendidas en la sala de infusión de hospital de día o en la sala general durante el periodo mencionado. A raíz de este hallazgo, se inició una investigación epidemiológica de todos los pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento quimioterápico con catéter implantable.

Vigilancia epidemiológica y recolección de datos

Como primer hallazgo surgió que solamente pacientes oncológicas de sexo femenino habían sido afectadas y todas poseían un catéter implantable para el tratamiento quimioterápico. Por otro lado, todas presentaban cáncer de mama como enfermedad de base, pero ninguna de ellas realizaba el mismo tratamiento quimioterápico. Al no realizar el mismo tratamiento quimioterápico, existía una diferencia entre los medicamentos que se utilizaban previamente a la quimioterapia, para evitar efectos adversos relacionados con las drogas oncológicas. Por lo tanto, la investigación se focalizó en los productos farmacéuticos utilizados en común, intentando localizar cuáles fueron los medicamentos o productos que recibían todas las pacientes. Ante esto, los únicos fármacos que recibían en común eran heparina sódica en frascos ampollas de 10 ml y dexametasona 8 mg en ampollas de 2 ml.

Como definición de caso se adoptaron dos criterios: 1) cultivo positivo a *Ralstonia* de muestras de hemocultivos periféricos y/o del retrocultivo del catéter utilizado para la quimioterapia, y 2) uso de fármacos en común entre las pacientes oncológicas (heparina sódica, dexametasona ampollas).

En la farmacia de la institución se encontraban ampollas de dexametasona de dos laboratorios diferentes y a su vez había en circulación dos lotes distintos de una de las marcas de dexametasona. Los frascos ampollas de heparina sódica, por otro lado, eran todos correspondientes al mismo laboratorio y lote.

Fueron remitidos al laboratorio de microbiología para cultivar las ampollas cerradas, sin usar, de dexametasona en circulación (pertenecientes a dos laboratorios diferentes), y de los frascos ampollas cerrados, sin usar, de he-

parina sódica (único laboratorio y lote). La *Ralstonia* fue hallada únicamente en las ampollas de dexametasona correspondiente al laboratorio que contaba con dos lotes diferentes en circulación, y solamente en uno de los lotes de dexametasona.

Para aumentar la posibilidad de detección se realizó una centrifugación previa del contenido de todas las ampollas de dexametasona (de ambos laboratorios por separado), se sembró una parte del sedimento remanente luego de la centrifugación en una placa de cultivo de Tripticasa Soya (Figura 1) y se colocó una parte del culote en una botella de hemocultivo Bact/ALERT 3D (bioMérieux). El mismo procedimiento se realizó con los frascos de heparina sódica. Todos los cultivos fueron procesados bajo estrictas normas de asepsia y seguridad.

Figura 1. Desarrollo de colonias de *Ralstonia* en agar Tripticasa Soya



Si bien la metodología empleada para investigar la presencia de esta bacteria en las ampollas de dexametasona no es la recomendada para ensayos microbiológicos de productos farmacéuticos, de acuerdo al trabajo comentado por Saldarriaga-Quintero y cols. (6), hemos podido lograr identificar la bacteria utilizando este método. En el mencionado trabajo, los autores utilizaron varias jeringas no abiertas de heparina y, para aumentar el rédito, lo pasaron por un filtro de 2 micras (6). En nuestro caso, como

no contábamos con este filtro, a la totalidad del contenido de las ampollas se lo sometió a una previa centrifugación para poder trabajar con el sedimento y poder lograr más posibilidades de recuperación bacteriana.

Resultados

Durante el período de julio a agosto de 2023 se obtuvieron cultivos positivos para *Ralstonia mannitolilytica* de seis pacientes oncológicas (Tabla 1), donde se identificó a esta bacteria como la causante de la infección asociada a catéter implantable. Todas las pacientes eran de sexo femenino, con cáncer de mama y un promedio de edad de 58 años. Cuatro de ellas habían consultado en guardias de diferentes nosocomios por registros febriles, donde les habían indicado antibióticos sin rescate microbiológico. En ninguna de las oportunidades se les había extraído hemocultivos y/o retrocultivo del catéter.

Por persistir con registros febriles pese a estar con antibioticoterapia se internaron en nuestra clínica para profundizar estudios. Se tomaron hemocultivos y retrocultivo del catéter de implantable en las seis pacientes, obteniendo rescate de *Ralstonia mannitolilytica* en todas las muestras de retrocultivo y únicamente en una de las pacientes se obtuvo desarrollo además en hemocultivos periféricos. Todas las pacientes habían sido atendidas en la misma institución para la infusión de la quimioterapia, con diferentes drogas de acuerdo con el esquema quimioterápico instaurado por el médico oncólogo según cada caso en particular. Todas las pacientes fueron asistidas por la misma enfermera, que a su vez atendió a otros pacientes oncológicos durante el mismo período.

Todos los casos requirieron internación e inicio de tratamiento antibiótico empírico endovenoso con piperacilina-tazobactam hasta el resultado de los cultivos. Una vez obtenido el resultado, se ajustó el tratamiento antibiótico correspondiente a la sensibilidad antibiótica, descalando a trimetoprima-sulfametoxazol, acorde a la evidencia científica publicada respecto a la sensibilidad de este microorganismo, y al antibiograma obtenido en nuestros laboratorios (Tabla 2). En todas las pacientes se extrajo el catéter implantable. Las pacientes evolucionaron favorablemente, externándose luego de unos días de tratamiento antibiótico endovenoso, para continuar con tratamiento antibiótico vía oral.

Tabla 1. Características clínicas de las seis pacientes con infecciones asociadas a *Ralstonia*

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Edad	61	60	81	38	54	60
Enfermedad de base	Cáncer de mama	Cáncer de mama	Cáncer de mama	Cáncer de mama	Cáncer de mama	Cáncer de mama
Comorbilidades	Metástasis pulmonares	Metástasis óseas	No presenta	Metástasis pulmonares	No presenta	Metastasis cutaneas
Tratamiento quimioterápico	Paclitaxel	Paclitaxel	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Paclitaxel Atezolizumab	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Gemcitabine
Retrocultivo Hemocultivos	Positivo Negativos	Positivo Negativos	Positivo Negativos	Positivo Positivos	Positivo Negativos	Positivo Negativos
Tratamiento antibiótico	PTZ - luego TMS	PTZ - luego TMS	PTZ - luego TMS	PTZ - luego TMS	TMS	TMS
Evolución	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable

Nota: PTZ (piperacilina-tazobactam) TMS (trimetoprima-sulfametoxazol)

Tabla 2. Sensibilidad antibiótica de *Ralstonia mannitolilytica*

Antimicrobiano	CIM	Interpretación	Antimicrobiano	CIM	Interpretación
ESBL			Meropenem	≥ 16	R
Ampicilina			Amikacina	≥ 64	R
Ampicilina/Sulbactam	16	I	Gentamicina	≥ 16	R
Piperacilina/Tazobactam	≥ 128	R	Acido Nalidixico		
Cefalexina			Ciprofloxacina	≥ 4	R
Cefotaxima	8	S	Nitrofurantoina		
Ceftazidima	≥ 64	R	Colistin	≥ 16	R
Cefepime	8	S	Trimetoprima/Sulfametoxazol	$< +20$	S
Imipenem	8	R			

Investigación microbiológica

Se remitieron muestras de dexametasona en circulación en la institución (pertenecientes a dos laboratorios diferentes) y de heparina sódica (único laboratorio y lote) al laboratorio de bacteriología para cultivar. Todas las muestras analizadas fueron ampollas o frascos cerrados y sin haber sido utilizados. *Ralstonia* fue hallada únicamente en las ampollas de dexametasona correspondiente al laboratorio que contaba con dos lotes diferentes en circulación. Solamente en uno de los lotes de dexametasona resultó positivo para este microorganismo.

Posteriormente, se remitieron las cepas al laboratorio de bacteriología de la Cátedra de Microbiología Clínica del Hospital de Clínicas José de San Martín. Se realizó una espectrometría de masas previa extracción etanol/ácido fórmico con el equipo MALDI-TOF MS (BrukerDaltonik®, Bremen, Alemania). El resultado obtenido fue el rescate en las tres muestras remitidas de *Ralstonia mannitolilytica* con un score de identificación > 2.00 . En este caso, no se pudo realizar estudios de secuenciación genómica para confirmar el brote a través de este método.

Las ampollas de dexametasona del lote afectado fueron apartadas de su uso y se reportó a las autoridades com-

petentes de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) mediante el formulario de denuncia correspondiente.

Desde que se retiraron de su uso en la institución, no se ha vuelto a tener complicaciones infecciosas asociadas a este germen.

Discusión

Se describe un brote por *Ralstonia mannitolilytica* asociado a la contaminación de un lote de dexametasona que produjo un brote en seis pacientes oncológicas, la investigación epidemiológica y microbiológica que condujo a la identificación de la fuente y el control del brote. La mayoría de los brotes de *Ralstonia* spp. se deben al uso de soluciones contaminadas, hemoderivados, clorhexidina, agua destilada estéril y colonización de dispositivos médicos. A su vez, también se ha reportado contaminación de ampollas de heparina y otras sustancias inyectables. En nuestro trabajo pudimos demostrar que la fuente de infección fueron las ampollas cerradas de un lote de dexametasona.

Este microorganismo puede representar un verdadero desafío. Se ha descrito la capacidad de *Ralstonia* spp. de penetrar filtros de 0.2 a 0.22 μm que se utilizan en pruebas de esterilidad, cuando se encuentra en condiciones de pobre disponibilidad de nutrientes como las soluciones farmacéuticas, donde pueden sobrevivir disminuyendo su propio tamaño bacteriano (6, 7). El hecho de haberse encontrado la bacteria dentro de las ampollas no abiertas de dexametasona implicaría la contaminación durante el

proceso de producción o una esterilización inefectiva, como se ha mencionado en otros estudios (7).

Se considera a *Ralstonia* spp. una bacteria de baja virulencia, sin embargo, se han reportado casos que han fallecido. En nuestra serie de pacientes, todas evolucionaron en forma favorable, luego de la internación, tratamiento antibiótico y extracción del catéter, sin presentar complicaciones posteriormente, pese a ser todas pacientes inmunosuprimidas. Solamente en una de las seis pacientes se pudo obtener desarrollo de la bacteria en los hemocultivos, por lo cual interpretamos que podría deberse al tratamiento antibiótico que se encontraban recibiendo previo a su internación. Debido a que por las características de esta bacteria, que puede permanecer en filtros muy pequeños, creemos que fue rescatada en todos los casos en los catéteres implantables por su capacidad de producir *biofilm* y mantenerse en condiciones adversas.

Por sus características fenotípicas y perfil bioquímico, *R. mannitolilytica* puede ser confundida con otras especies bacterianas como: *R. picketti*, *P. fluorescens* y *B. cepacia* (Tablas 3a y 3b). Los métodos fenotípicos de identificación tienen ciertas limitaciones y su poder de discriminación es inferior al de los métodos genotípicos. La identificación por el sistema automatizado de microbiología como *Burkholderia* spp./*Ralstonia* spp. condujo a la necesidad de usar otras tecnologías para identificación de esta especie, como la MALDI-TOF-MS que ha demostrado ser una herramienta eficaz para la identificación de bacilos Gram negativos no fermentadores, como las especies del género *Ralstonia* (4, 5).

2	APPA	(-)	3	ADO	(-)	4	PyrA	(+)	5	IARL	(-)	7	dCEL	(+)	9	BGAL	(-)
10	H2S	(-)	11	BNAG	(-)	12	AGLTP	(-)	13	dGLU	(+)	14	GGT	(+)	15	OFF	(-)
17	BGLU	(-)	18	dMAL	(+)	19	dMAN	(-)	20	dMNE	(-)	21	BXYL	(-)	22	BAIap	(-)
23	ProA	(+)	26	LIP	(-)	27	PLE	(-)	29	TyrA	(+)	31	URE	(+)	32	dSOR	(-)
33	SAC	(-)	34	Dtag	(-)	35	dTRE	(-)	36	CIT	(+)	37	MNT	(+)	39	5KG	(-)
40	ILATk	(+)	41	AGLU	(-)	42	SUCT	(+)	43	NAGA	(-)	44	AGAL	(-)	45	PHOS	(-)
46	GlyA	(-)	47	ODC	(-)	48	LDC	(-)	53	IHISa	(+)	56	CMT	(+)	57	BGUR	(-)
58	O129R	(+)	59	GGAA	(-)	61	IMLTa	(+)	62	ELLM	(-)	64	ILATa	(-)			

Nota: (+) presencia o (-) ausencia de las actividades enzimáticas evaluadas

2	APPA	(-)	3	ADO	(-)	4	PyrA	(+)	5	IARL	(-)	7	dCEL	(+)	9	BGAL	(-)
10	H2S	(-)	11	BNAG	(-)	12	AGLTp	(-)	13	dGLU	(+)	14	GGT	(+)	15	OFF	(-)
17	BGLU	(-)	18	dMAL	(+)	19	dMAN	(-)	20	dMNE	(-)	21	BXYL	(-)	22	BAIap	(-)
23	ProA	(+)	26	LIP	(-)	27	PLE	(-)	29	TyrA	(+)	31	URE	(+)	32	dSOR	(-)
33	SAC	(-)	34	Dtag	(-)	35	dTRE	(-)	36	CIT	(+)	37	MNT	(+)	39	5KG	(-)
40	ILATk	(+)	41	AGLU	(-)	42	SUCT	(+)	43	NAGA	(-)	44	AGAL	(-)	45	PHOS	(-)
46	GlyA	(-)	47	ODC	(-)	48	LDC	(-)	53	IHISa	(+)	56	CMT	(+)	57	BGUR	(-)
58	O129R	(+)	59	GGAA	(-)	61	IMLTa	(+)	62	ELLM	(-)	64	ILATa	(-)			

Nota: (+) presencia o (-) ausencia de las actividades enzimáticas evaluadas

La investigación epidemiológica y microbiológica descripta, liderada por el Comité de Control de Infecciones en la institución, permitió identificar la fuente de la infección y causa de la contaminación en el plazo de siete días. Esta intervención resalta nuevamente el valor de los comités de control de infecciones multidisciplinarios, con miembros del equipo de microbiología, y entrenados para identificar, investigar y controlar brotes.

Conclusión

Ralstonia spp. es una bacteria de difícil caracterización que puede ocasionar brotes a través de la contaminación de medicamentos u otros insumos médicos, por lo que es preciso mantener el alerta frente a estas situaciones complejas e iniciar una respuesta rápida para el control del brote.

La celeridad en la investigación epidemiológica del Comité de Control de Infecciones y microbiológica del laboratorio permitió controlar este brote y, además, alertar a las autoridades nacionales para prevenir este evento en otros pacientes.

Agradecimientos: a María Inés Staleloni, quien desinteresadamente realizó la corrección del documento, a la Dra. Marisa Almuzara, perteneciente al laboratorio de bacteriología de la Cátedra de Microbiología Clínica del Hospital de Clínicas José de San Martín, quien llevó a cabo la identificación final de las cepas bacterianas.

Referencias

1. Soloaga R, Carrión N, Pidone JC, Suar MB, Salinas A, Guelfand L, et al. Catheter-related bloodstream infection by *Ralstonia mannitolilytica*. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2011; 45(1):109-112.
2. Vošterová M, Barková J, Šrámek J. Catheter infections caused by *Ralstonia insidiosa*. Single center experience. Department of Nephrology and Dialysis. 2011. República Checa.
3. Nasir N, Sayeed M, Jamil B. *Ralstonia pickettii* Bacteremia: An Emerging Infection in a Tertiary Care Hospital Setting. *Cureus*. 2019, Jul 5; 11(7): e5084. DOI 10.7759/cureus.5084
4. Pérez Lazo G, Silva Caso W, Morales Moreno A, Soto Febres F, Morales Castillo L, Jove Químper H, et al. Bacteremia due to *Ralstonia mannitolilytica*: A report of the first case in Peru. *Medwave*. 2021; 21(04): e8200
5. Amani A. Bloodstream Infections Caused by Drug Resistant *Ralstonia* species: A Case Series During the COVID-19 Pandemic. *Infect Drug Resist*. 2023; 16: 1339–1344. doi: 10.2147/IDR.S403830
6. Saldarriaga-Quintero EA, Mosquera-Palacios Y, Pinzón-Gómez EM, Lesmes-Duque MC, Victoria-García MC, Hurtado-Palacios IC. *Ralstonia* spp. in a dialysis unit: an experience in the identification and control of an outbreak. *Infectio*. 2020; 24(4), 243-247. <https://doi.org/10.22354/in.v24i4.883>
7. Chen YY, Huang WT, Chen CP, Sun SM, Kuo FM, Chan YJ, Kuo SC, Wang FD. An Outbreak of *Ralstonia pickettii* Bloodstream Infection Associated with an Intrinsically Contaminated Normal Saline Solution. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017 Apr;38(4):444-448. doi: 10.1017/ice.2016.327. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28115025.

Outbreak of *Ralstonia mannitolilytica* due to a contaminated drug

Objective: *Ralstonia mannitolilytica* is a bacteria with the capacity to contaminate several drugs and medical products, causing healthcare associated infections outbreaks. This study describes an outbreak caused by this microorganism that could be controlled through an epidemiological investigation and the identification of the source infection.

Methods: a retrospective description and analysis of the series of cases of *R. mannitolilytica* infections was carried out in a tertiary care institution with 80 beds during the month of August 2023. All the affected patients were women undergoing chemotherapy treatment, either hospitalized in the ward, general or day hospital. All patients with positive cultures for *R. mannitolilytica* were included. An epidemiological analysis of the cases and bacteriology tests on pharmaceutical products were carried out to identify possible sources of infection.

Results: 6 patients had chemotherapy-catheter related infections with positive cultures for *R. mannitolilytica*. These patients were under different chemotherapy treatments, but they had in common 2 drugs: dexametasone in ampoules and sodium heparin in ampoules. These products were analyzed and growth of *R. mannitolilytica* was found in the 2 ml of the ampoules of a batch of dexamethasone.

Conclusion: *R. mannitolilytica* is a bacteria wich that can grow in media with few nutritional requirements and hospitals outbreaks are a reality. It is important to quickly control this events to avoid further complications.

Keywords: *R. mannitolilytica*, outbreak, healthcare associated infections.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>