

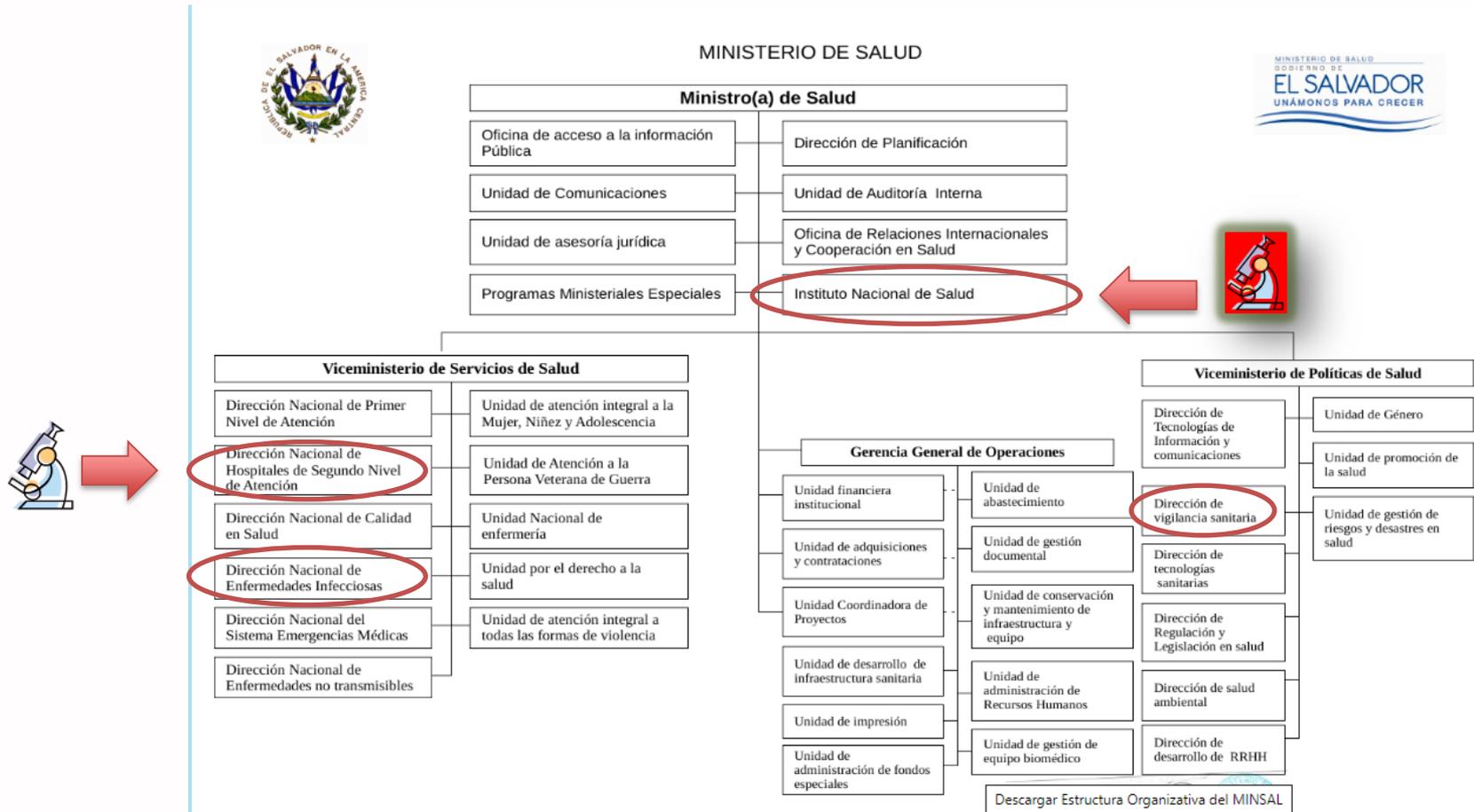


# Protocolo para el fortalecimiento de la Vigilancia de la RAM Experiencia de El Salvador

*Licda. Reina Esmeralda Villatoro  
Bacteriología*

*Laboratorio Nacional de Salud Pública de El Salvador*

# Ministerio de Salud y dependencias relacionadas con la RAM



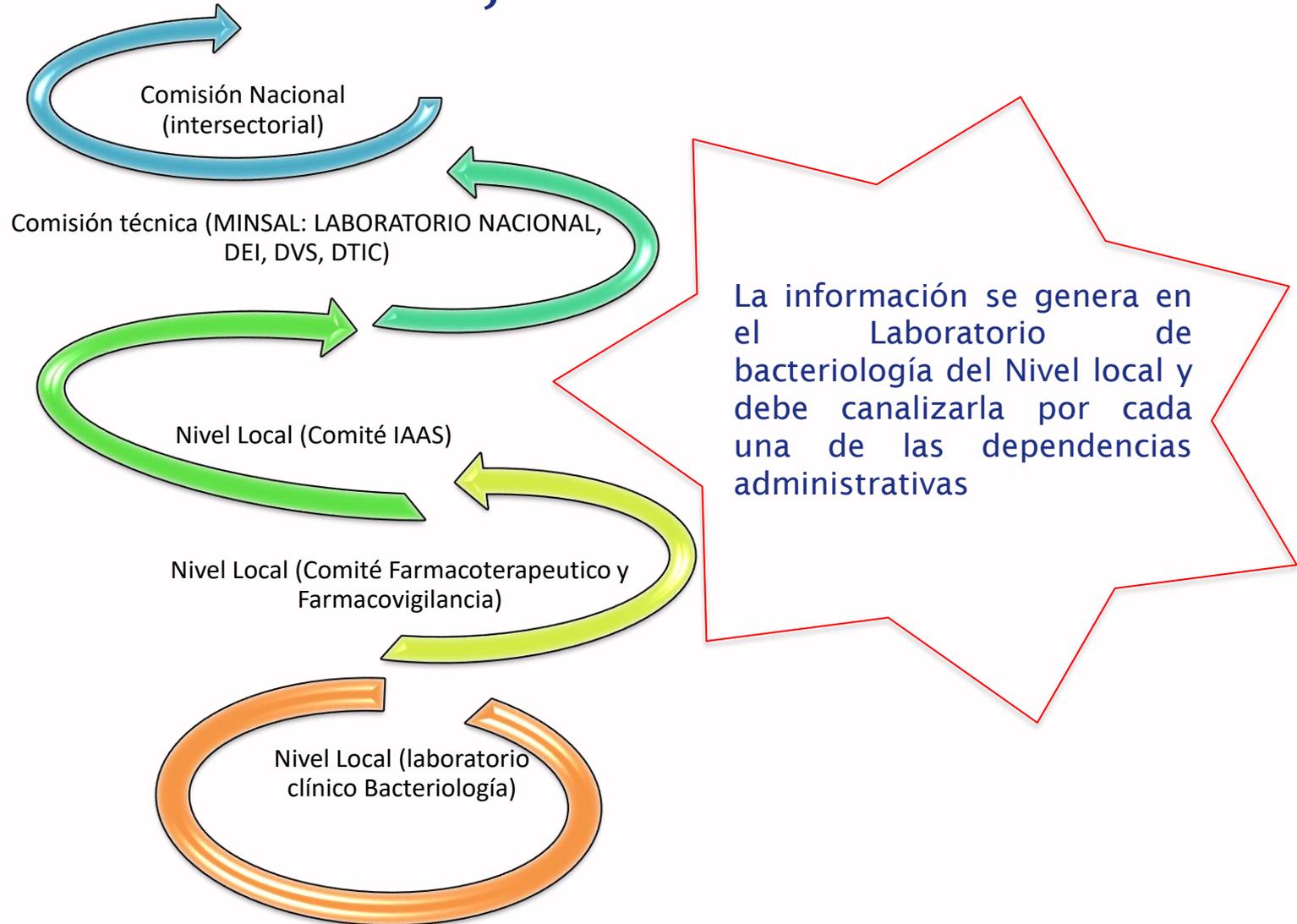
DIARIO OFICIAL No. 13, TOMO No. 414  
DE FECHA 19 DE ENERO DE 2017

Descargar Estructura Organizativa del MINSAL

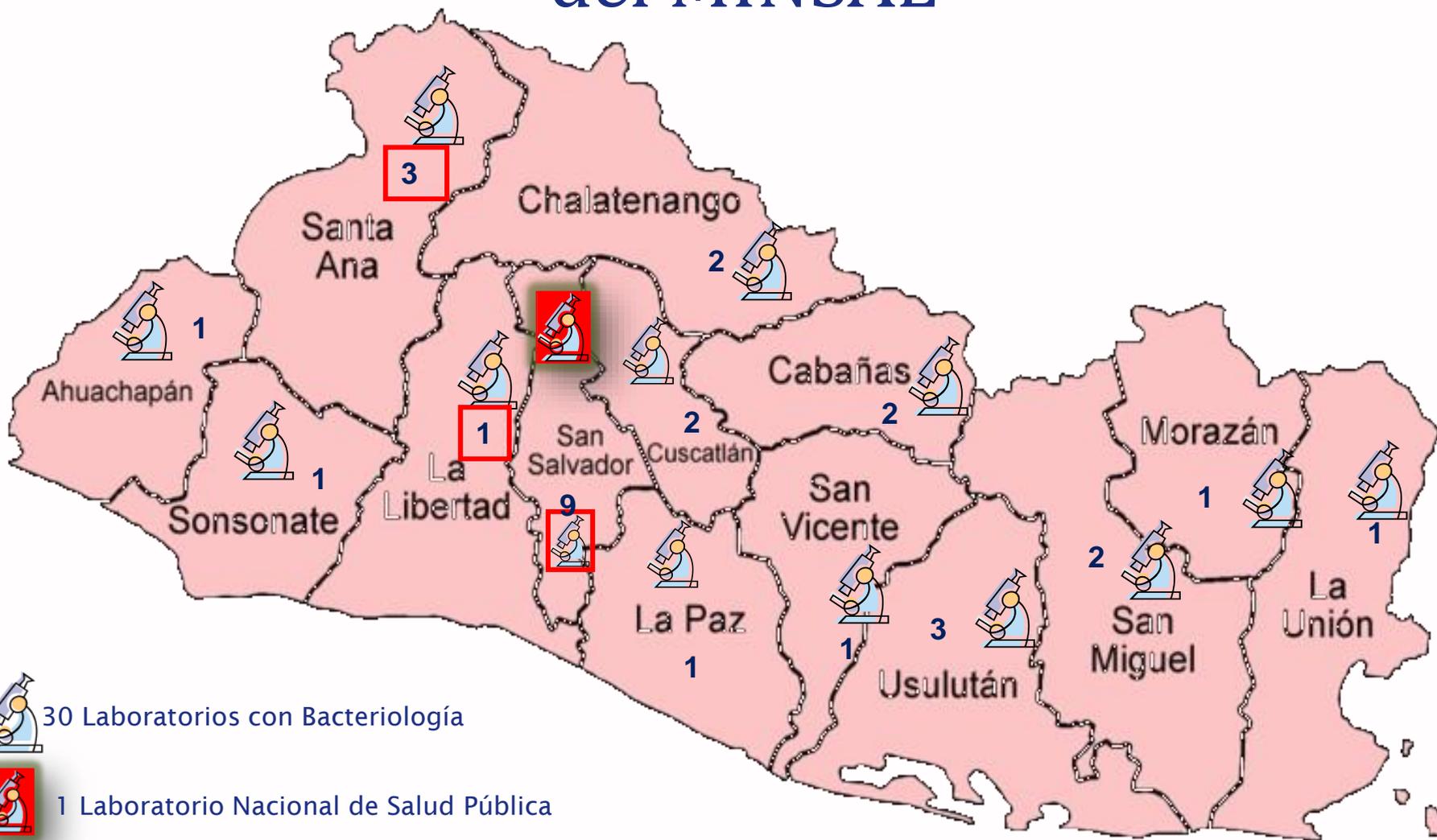
Dra. Elvira Victoria Manjivac Escalante  
Ministra de Salud

San Salvador, 7 de diciembre del 2016

# Sistema de Vigilancia de la RAM en El Salvador. Flujo de información



# Laboratorios de la Red de Bacteriología del MINSAL



# MINSAL en la Prueba Piloto para la Vigilancia de la RAM

Equipo de RAM OPS  
contacta puntos  
focales

Retroalimentación de  
los datos enviados

02-10-18

Oct-18

Enero-  
2019

Feb-2019

Oct-2019

Minsal Acepta  
invitación de  
OPS/OMS.  
Designación  
punto focal

Se eligen 4  
laboratorios y se  
recolectan datos de  
la RAM en  
Hemocultivos

Análisis de las  
limitantes y  
oportunidades de  
mejora

# Retroalimentación Grupo Antimicrobianos OPS/OMS

Los campos de las bases de datos enviadas no están completos al 100% :  
los datos

- Número total de aislamientos 2 556 de 4 laboratorios
- Numero de muestra 98%
- Variable sexo: 98%
- Edad: 67.9%
- BLEE: 17.4%
- Carbapenemasas: 0%

Faltan:

- Sala
- Departamento (servicio) de hospital
- Infección comunitaria o IAAS
- Fecha de ingreso
- Fecha de nacimiento
- Localización
- Clindamicina inducible
- Serotipo
- Interpretación final de susceptibilidad
- WHONET

# Limitantes y oportunidades de mejora en la prueba piloto



- Lineamiento de la Vigilancia de la RAM desactualizados
- No se completan los datos en las ordenes de examen
- No se tiene una base de datos estandarizada
- No existe una comunicación directa entre los laboratorios y el LNSP
- Los datos no se analizan a través de WHONET
- No hay detección de Mecanismos de resistencia en su totalidad
- No hay insumos de laboratorio disponibles

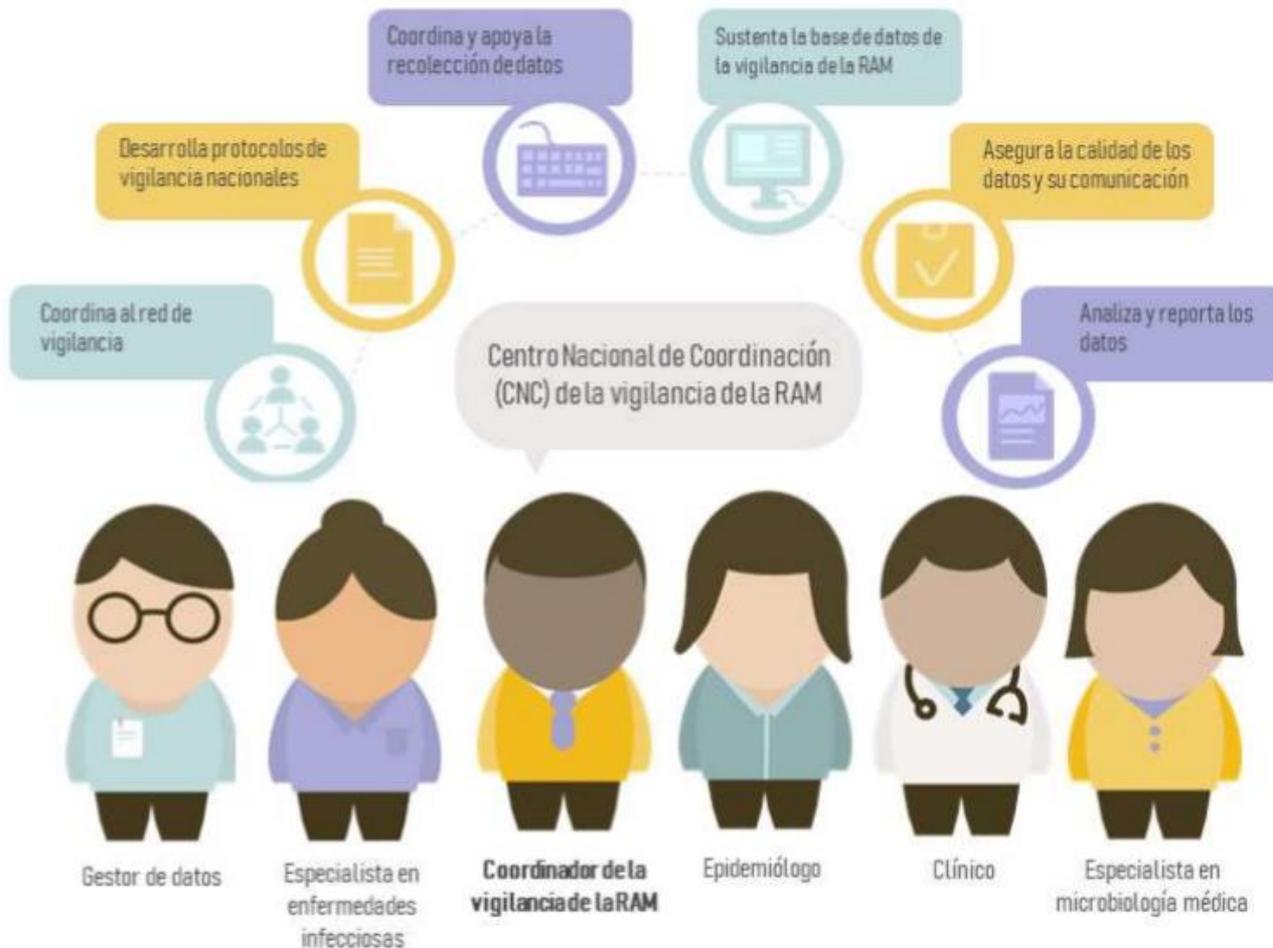


- Promover la actualización de los lineamientos para la vigilancia de la RAM
- Coordinar con la red de Laboratorios Clínicos el uso de una solicitud de examen estandarizada
- Canalizar una comunicación directa entre los laboratorios participantes y el LNSP
- Hacer uso de WHONET
- Capacitar al talento humano en detección de mecanismos de resistencia
- Fortalecer con insumos de laboratorio
- Automatización en el envío de solicitudes y retorno de resultados a través de sistemas de laboratorio en tiempo real en 10 hospitales y 2 en proceso.

# Acuerdos con Sub-dirección INS

- Octubre 2019 se realizó lo siguiente:
  - El Departamento de Laboratorio Nacional de salud Pública solicito acompañamiento y seguimiento a implementar, retomar y mejorar la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y hacer del conocimiento **nacional** la implementación del “Protocolo para el fortalecimiento de la vigilancia de la RAM basada en aislamientos en las américas”.
  - **Fecha a realizarse : 27-11-2019**

# Conformar un equipo multidisciplinario



## CNC de la Vigilancia de la RAM; Conformación y funciones

- Fuente: Protocolo para el fortalecimiento de la vigilancia de la RAM basada en aislamientos en las Américas

# Retomar y fortalecer las funciones de un Laboratorio Nacional de Salud Pública



Figura 3: Funciones y responsabilidades del laboratorio nacional de referencia RAM

• Fuente: Protocolo para el fortalecimiento de la vigilancia de la RAM basada en aislamientos en las Américas

# Aporte para la Salud Pública

- Mejorar la comprensión del alcance y los efectos de la RAM en las poblaciones
- La vigilancia de la RAM permitirá mejorar la calidad, la seguridad y los costos de la atención médica, brindando información que contribuye al cuidado individual de los pacientes, la orientación del tratamiento empírico y el apoyo a la prevención y control de infecciones y a la implementación de programas de optimización de uso de ATM





# *Neisseria meningitidis*

## Vigilancia por Laboratorio

Por: Reina Esmeralda Villatoro Ventura  
Sección de Bacteriología, LNSP, INS.

# Vigilancia Centinela en El Salvador

- Antecedentes :
- Se estableció en el año 2007.
- Vigilancia Centinela de rotavirus, meningitis bacteriana, neumonía bacteriana e infección respiratoria aguda grave.
  - ✓ *Haemophilus influenzae*
  - ✓ *Streptococcus pneumoniae*
  - ✓ *Neisseria meningitidis*

# Aislamientos de *Neisserias meningitidis*

Año	Número de aislamientos
2011	1
2012	2
2013	1
2014	1
2015	1
2016	0
2017	5
2018	2
2019	1
Total : 14	

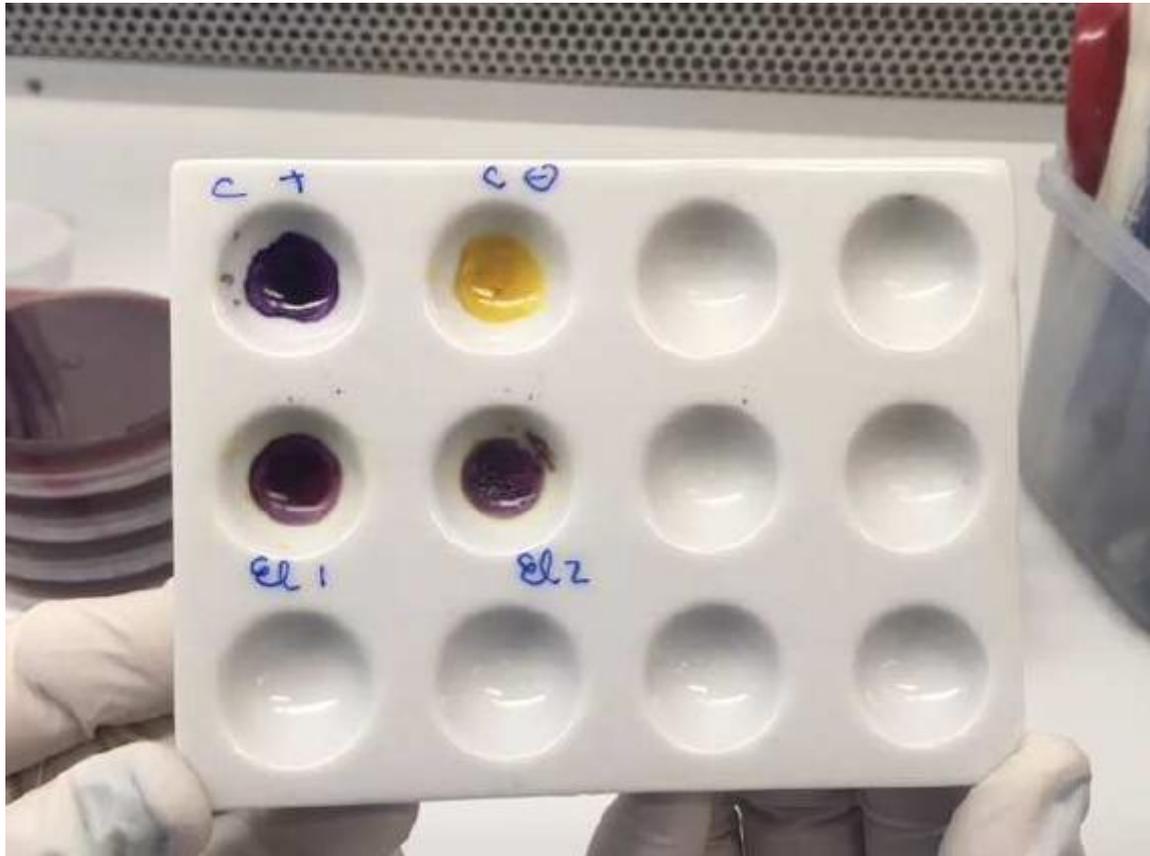
Fuente: Registros sección de Bacteriología/LNSP,2019,El Salvador

# Resultados de CIM



Fuente Instituto Adolfo Lutz

# Prueba de Betalactamasa



Fuente Instituto Adolfo Lutz

# Resultados Ciprofloxacina. (IAL)

As cepas de El Salvador **Nm-Sal 01** e **Nm-Sal 02** também apresentaram valores de MIC (caldo e Etest®) e de Difusão de disco considerados RESISTENTES a Ciprofloxacina conforme predito pelo Ácido Nalidíxico, segundo CLSI 2018, tabela abaixo.

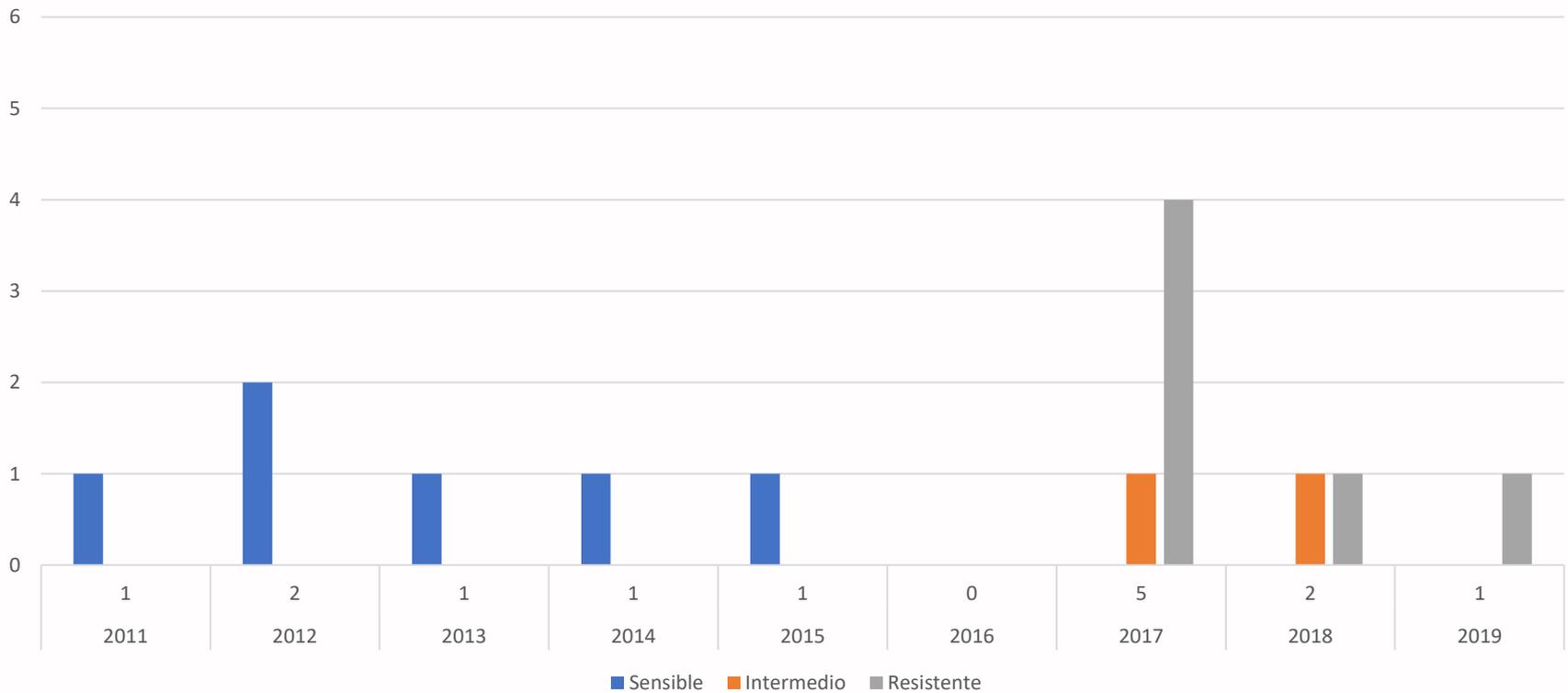
Cepa	Ciprofloxacina (ug/mL)		Ciprofloxacina (5ug) (mm)	Ácido Nalidíxico (ug/mL)	Ácido Nalidíxico (30ug) (mm)
	MIC (caldo)	Etest®	Difusão Disk	Etest®	Disk Difusion
Nm – Sal 01	0,125	0,125	31	>256	0
Nm – Sal 02	0,125	0,125	32	>256	0

Foi realizado o sequenciamento do gene *gyrA* (DNA girase) para determinação da presença de mutações na Região Determinante de Resistência a Quinolonas (QRDR) (Wu HM, Harcourt BH, Hatcher CP, Wei SC, Novak RT, Wang X, et al. Emergence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* in North America. N Engl J Med. 2009; 369:886–92. doi:10.1056/NEJMoa0806414) com o objetivo de caracterizar o mecanismo de resistência às quinolonas.

Pelo sequenciamento, observou-se em ambas as cepas, a presença da mutação no códon 91 localizado no QRDR do gene *gyrA*, a mais freqüente substituição descrita na literatura (Enriquez R, Abad R, Salcedo C, Perez S and Vázquez JA. Fluoroquinolone resistance in *Neisseria meningitidis* in Spain. J Antimicrob Chemother. 2008; 61, 286– 90 doi:10.1093/jac/dkm452).

# Resultados de Pruebas de Susceptibilidad

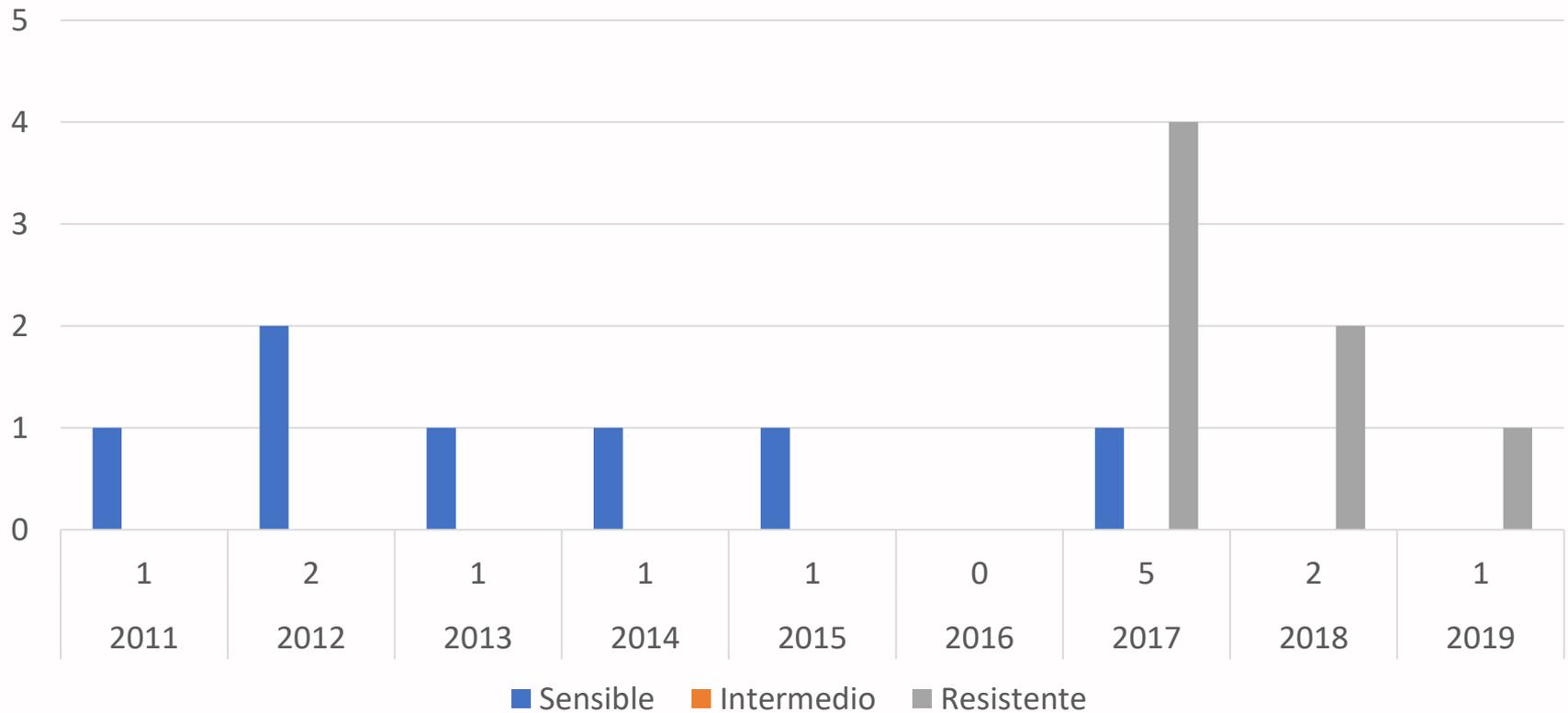
## Penicilina



Fuente: Registros sección de Bacteriología/LNSP, 2019, El Salvador

# Resultados de Pruebas de Susceptibilidad

## Ciprofloxacin



Fuente: Registros sección de Bacteriología/LNSP,2019,El Salvador

# Resultados de Secuenciación

## Análise Genômica

As sequências genômicas dos dois (2) isolados seqüenciados foram depositadas no GenBank ([www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/)) sob os números abaixo e serão públicas a partir de 01 de Janeiro de 2021. Essa data poderá ser modificada caso seja necessário.

**Nm-Sal 01 ( Nm02-17) SRIR00000000**

**Nm-Sal 02 ( Nm03-17) SRIS00000000**

O sequenciamento do genoma total mostrou a presença do gene  $\beta$ lactamase ROB-1 (*bla<sub>ROB-1</sub>*) nas cepas Nm Sal 01 e Nm Sal 02. As sequencias dos genes *bla<sub>ROB-1</sub>* de ambas as cepas são idênticas entre si e também idênticas às cepas descritas abaixo:

**Francesa**, *Neisseria meningitidis* LNP29202 – NCBI GenBank accession no. PRJNA454456 (Hong E, Deghmane A-E, Taha M-K. 2018. Acquisition of beta-lactamase by *Neisseria meningitidis* through possible horizontal gene transfer. Antimicrob. Agents Chemother 62:e00831-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00831-18>);

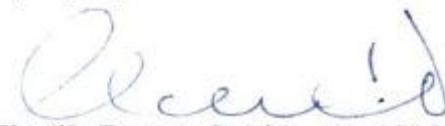
# Resultados de Secuenciación

**Francesa**, *Neisseria meningitidis* LNP29202 – NCBI GenBank accession no. PRJNA454456 (Hong E, Deghmane A-E, Taha M-K. 2018. Acquisition of beta-lactamase by *Neisseria meningitidis* through possible horizontal gene transfer. Antimicrob. Agents Chemother 62:e00831-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00831-18>);

**Canadence**, *Neisseria meningitidis* NLMY144\_ID53490 (Neisseria.org), (Tsang et al. 2018. WGS analysis of a penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* strain containing a chromosomal ROB-1  $\beta$ -lactamase gene. J. Antimicrob Chemother. Doi:10.1093/jac/dky391).

As sequencias dos genes das quatro cepas acima, quando comparadas com a sequencia originalmente descrita do gene *bla<sub>ROB-1</sub>*, *Haemophilus influenzae* (Juteau JM and Levesque RC. Sequence analysis and evolutionary perspectives of ROB-1 beta-lactamase. J. Antimicrob. Agents Chemother. 34 (7), 1354-1359 (1990), apresenta uma mutação silenciosa na posição 180 do gene (ver abaixo).

A disposição para maiores esclarecimentos,



Dr. Claudio Tavares Sacchi – [ctsacchi@gmail.com](mailto:ctsacchi@gmail.com)

Laboratório Estratégico / IAL

São Paulo, 16 de julho de 2019

# Mutación silenciosa en la posición del Gen 180

```

                .110      .120      .130      .140      .150
AF022114      gtgcgccctgtgcaacaatcagccacacaagccacctttcaacagactttg
NLM4144_id-53490      |||
LNP29202_id-53820      |||
IAL_EL02      |||
IAL_EL01      |||

                .160      .170      .180      .190      .200
AF022114      gcgaatttggaacagcagtatcaagcccgcattggcgtttatgtatggga
NLM4144_id-53490      |||
LNP29202_id-53820      |||
IAL_EL02      |||
IAL_EL01      |||

                .210      .220      .230      .240      .250
AF022114      tacagaaacgggacattctttgtcttatcgtgcagatgaacgctttgctt
NLM4144_id-53490      |||
LNP29202_id-53820      |||
IAL_EL02      |||
IAL_EL01      |||
```

Fuente Instituto Adolfo Lutz

# Lineamientos Técnicos.

Ministerio de Salud

Lineamientos técnicos sobre el manejo de pacientes con enfermedad meningocócica



El Salvador, 2018

## VI. Disposiciones finales

### a) Obligatoriedad

Es responsabilidad del personal de salud de los establecimientos pertenecientes al Sistema Nacional de Salud, en caso de incumplimiento se aplicarán las sanciones establecidas en la legislación administrativa respectiva.

### b) Revisión y actualización

El presente Lineamiento será revisado y actualizado cuando existan cambios o avances en los protocolos de prevención y tratamiento de la Enfermedad Meningocócica, o cuando se determine necesario por parte del Titular.

### c) De lo no previsto

Todo lo que no esté previsto por los presentes Lineamientos se resolverá a petición de parte, por medio de escrito dirigido al Titular de esta Cartera de Estado, fundamentando la razón de lo no previsto, técnica y jurídicamente

## VII. Vigencia

El presente lineamiento entrará en vigencia a partir de la fecha de su oficialización por parte de la Titular de esta Cartera de Estado.

San Salvador a los 19 días del mes de Noviembre de 2018.



Dra. Elvía Violeta Menjivar Escalante  
Ministra de Salud

# Boletín de prensa 8 de septiembre, 2018



## **Boletín de prensa** **Ministerio de Salud descarta alerta sanitaria por meningitis**

**San Salvador, 08 de septiembre de 2017.** Las autoridades del Ministerio de Salud (MINSAL) descartaron este día que exista una alerta sanitaria debido a casos de meningitis.

"Se trata de un caso aislado, no hay ninguna evidencia de que se trate de un brote de meningitis en el país y que no debe de haber alarma. Insisto no tiene potencial epidémico", afirmó la Dra. Violeta Menjivar, ministra de Salud.

"Queremos informar de manera puntual que tenemos un caso diagnosticado de meningitis en un niño de diez años, cada año en todas partes del mundo, se ven casos de meningitis, sin embargo queremos aclarar que estamos frente a un caso que detectamos de manera clínica y por laboratorio", agregó.

"Al paciente se le han tomado sus pruebas sanguíneas incluyendo el examen de líquido cefalorraquídeo y otras pruebas y a través de éstas estamos confirmando que el niño adolece de una meningitis y estamos tratando al niño como si fuera una meningitis de origen bacteriano, el niño ha respondido bien al tratamiento que le estamos dando, está evolucionando bien y ha tenido una respuesta satisfactoria al tratamiento, por lo tanto está estable" puntualizó, la titular del Ramo.

El Dr. Eduardo Suárez, director de Enfermedades Infecciosas, dijo que el niño pasó consulta en la Unidad Comunitaria de Salud Familiar Planes de Renderos y fue referido al Hospital Nacional Saldaña, allí se le brindó el tratamiento de una manera oportuna, ha tenido una evolución satisfactoria y ha mejorado en su estado general.

Por su parte, el Dr. Rolando Masis, director de Vigilancia Sanitaria aseguró que "en lo que va del año hemos tenido siete casos de meningitis considerando los tres tipos de meningitis (por meningococo, neumococo y Haemophilus influenzae); al menos solo de meningococo no hemos tenido ninguna que es la que más nos preocuparía que puede tener un potencial epidémico y de la cual en este momento no hay evidencia, hasta la semana epidemiológica número 35".

En el mismo periodo de 2016, "teníamos cuatro casos y tampoco teníamos casos de meningococo, de hecho, llevamos bastante años sin haber evidenciado la circulación y el apareamiento de casos de meningitis por meningococo, el cual tiene un potencial epidémico y se puede transmitir fácilmente y provoca una muerte fulminante de los individuos", añadió.

La meningitis es una inflamación de las meninges. Las meninges son las estructuras que protegen al sistema nervioso central. Cuando algún microorganismo sean estos virus o bacterias (que es lo más frecuente) pueden ser hongos o parásitos, entran al cuerpo por vía respiratoria alcanzan el torrente sanguíneo pueden llegar hasta meninges y ahí pueden producir un foco infeccioso desarrollando una sintomatología, la cual es una sintomatología grave, que consiste en dolor de cabeza intenso, fiebre, malestar general, y el paciente se mira en malas condiciones.

De ahí el llamado de las autoridades sanitarias para que los padres y madres lleven a vacunar a los niños y niñas menores de 1 año a las Unidades Comunitarias de Salud Familiar y consultar tempranamente al establecimiento de salud más cercano.

## Aislamiento de *Neisseria meningitidis* resistente a penicilina y ampicilina en El Salvador

18 de septiembre de 2018

### Resumen de la situación

El 7 de septiembre de 2018 el Centro Nacional de Enlace (CNE) para el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) de El Salvador notificó la ocurrencia de dos casos de meningitis meningocócica, incluida una defunción, en los cuales se confirmó la detección de cepas de *Neisseria meningitidis* del serogrupo Y resistentes a penicilina y ampicilina.

Los casos corresponden a un paciente masculino de 34 años (fallecido) de la localidad de Santa Ana y una adolescente de 18 años de edad de la localidad de Antigua Cuscatlán, que iniciaron síntomas en la Semana Epidemiológica (SE) 33 y 38 de 2017 respectivamente.

De acuerdo con la investigación epidemiológica realizada, no pudo determinarse que los casos estén relacionados entre sí. No se detectaron casos secundarios.

### Hallazgos de laboratorio

En la muestra de los dos pacientes se confirmó la presencia de *N. meningitidis* serogrupo Y con resistencia a ampicilina y penicilina.

Dado el carácter inusual del patrón de resistencia para este agente, las muestras fueron remitidas a un laboratorio internacional de referencia en octubre de 2017, y posteriormente a un segundo laboratorio en agosto de 2018 para control de calidad, donde se confirmó la resistencia a ampicilina y penicilina causada por la producción de  $\beta$  lactamasa de origen plasmídico. Los resultados finales fueron remitidos a El Salvador el 6 de septiembre de 2018.

### Nota de la OPS/OMS

El perfil de resistencia detectado en las cepas de *N. meningitidis* serogrupo Y obtenidas a partir de muestras de pacientes de El Salvador había sido descrito en la literatura hace unas décadas, pero su hallazgo es muy poco frecuente. La circulación de *N. meningitidis* con este inusual perfil de resistencia representa un riesgo para la salud pública debido a su potencial epidémico y eventual limitación de opciones para el tratamiento antibiótico de la enfermedad meningocócica invasiva, por lo que su pronta detección es clave para la implementación de las medidas de prevención y control. La OPS/OMS recomienda a los Estados Miembros a implementar acciones para fortalecer y mantener la vigilancia de la enfermedad meningocócica invasiva, con atención a la resistencia antimicrobiana a fin de detectar todo patrón inusual e implementar las medidas de salud pública pertinentes.

# Artículo (Borrador)

## Resistencia a penicilina asociada a Betalactamasas en aislamientos de Neisseria meningitidis, El Salvador 2017-2019

- Oliva JE1, Villatoro R2, Barrientos AM3, Laboratorios internacionales de referencia.
- 1. Instituto Nacional de Salud de El Salvador
- 2. Laboratorio Nacional de salud Pública de El Salvador
- 3. Unidad de Investigación y Epidemiología de Campo del Ministerio de Salud



# Gracias

**Instituto Nacional de Salud**

Urb. Lomas de Altamira, Bulevar Altamira y Av. República de Ecuador, No.33,  
San Salvador, El Salvador, C.A. PBX: 2591-8200

[ins.salud.gob.sv](http://ins.salud.gob.sv)  
[alerta.salud.gob.sv](http://alerta.salud.gob.sv)

