

República Bolivariana de Venezuela  
Universidad de Los Andes  
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes  
División de Postgrado  
Especialidad en Medicina Interna

**Caracterización de casos de difteria en el Instituto Autónomo  
Hospital Universitario de Los Andes de Mérida en el periodo de  
junio del 2016 a mayo del 2019**

Autora: Andrea Viviana Castellanos Urrego, MD.

Tutor: Iván Rivas. MD, Esp MI.

Cotutor: Raimondo Caltagironne, MD, Esp MI y MI.

Mérida, octubre del 2019

**Caracterización de casos de difteria en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes de Mérida en el periodo de junio del 2016 a mayo del 2019**

**PROTOCOLO DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO ANDREA VIVIANA CASTELLANOS URREGO, CI: E-52.712.890 ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

## INDICE DE CONTENIDO

	Pag
Resumen.....	6
Abstrac.....	7
Introducción.....	8
Antecedentes.....	11
Marco teórico.....	15
Objetivos de la investigación.....	30
Marco metodológico.....	31
Resultados.....	34
Discusión.....	44
Conclusiones.....	49
Recomendaciones.....	50
Bibliografía.....	51
Anexos.....	58

## INDICE DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Antecedentes de la investigación escrutados en esta investigación.....	11
Tabla 2. Estado de inmunización registrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	36
Tabla 3. Frecuencia de los signos clínicos registrados en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	36
Tabla 4. Resultados del laboratorio en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	37
Tabla 5. Frecuencia de los procedimientos de hospitalización y desenlace de la enfermedad halladas en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria....	38
Tabla 6. Relación del fallecimiento con respecto al grupo etario, género y tratamiento encontrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	39
Tabla 7. Distribución de la frecuencia del tratamiento con antibiótico prescrito en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	40
Tabla 8. Distribución de la frecuencia general de la aplicación de antitoxina prescrita en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	41
Tabla 9. Distribución en días de la aplicación de antitoxina desde el día de ingreso hospitalario hallado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	42
Tabla 10. Distribución de la frecuencia por tipo de tratamiento que fue aplicado hallado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	42
Tabla 11. Distribución de la frecuencia de administración de antitoxina relacionado al tipo de difteria encontrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	43

## INDICE DE FIGURAS

	Pag
Figura 1. Distribución de los grupos de edad registrados en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	34
Figura 2. Distribución del género registrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	35
Figura 3. Distribución de la procedencia de la entidad regional que fue registrada en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	35
Figura 4. Frecuencias de las complicaciones clínicas halladas en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	38
Tabla 5. Figura 5. Rango de horas en las que se tomaron las muestras para el diagnóstico microbiológico descrito en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	41
Tabla 6. Relación de la administración de antitoxina diftérica con respecto a los distintos tipos de tratamiento encontrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.....	43

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Caracterización de casos de difteria en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes de Mérida en el periodo de junio del 2016 a mayo del 2019**

Autora: Andrea Viviana Castellanos Urrego, MD.  
Tutor: Iván Rivas. MD, Esp MI.  
Cotutor: Raimondo Caltagironne, MD, Esp MI y MI.  
Mérida, octubre del 2019.

**Introducción:** La Difteria es una enfermedad infectocontagiosa que afecta principalmente las vías respiratorias altas. El agente causal es la bacteria grampositiva *Corynebacterium diphtheriae*, cuya morfología es un bacilo que tiene 3 biotipos: *gravis*, *mitis* e *intermedius*. Esta entidad clínica ha tenido un repunte epidemiológico que se consideraba erradicada. Se hizo necesario caracterizar y establecer el número de los casos sospechosos, confirmados, evolución y complicaciones que se atendieron en el instituto autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA) del estado Mérida. **Objetivo:** Caracterizar el manejo clínico de los casos de difteria en los pacientes que consultaron el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes Mérida (IAHULA), entre junio del 2016 hasta mayo del 2019. **Tipo de estudio:** Estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo. **Metodología:** Se elaboró una ficha para la recolección de los datos diseñada por el investigador en el que se incluían datos que se obtendrían de las historias clínicas como: edad, sexo, procedencia, presentación clínica, manifestaciones clínicas, fecha de inicio de síntomas, complicaciones, inicio de terapia antibiótica, inicio de antitoxina diftérica y resultado de la prueba del laboratorio de microbiología. Toda revisión de historia clínica que cumpliera con los criterios de inclusión para el estudio fue tomada en cuenta y los datos se almacenaron en el instrumento de recolección de datos. Los datos obtenidos fueron procesados en el SPSS 22, considerándose los valores estadísticamente significativos cuando den  $p < 0,050$ . **Resultados:** Se evaluaron 40 historias clínicas, cuya edad media fue de  $32 \pm 14$  años. El género femenino representó el 57.5% de los casos y el género masculino el 42.5%. El 90% de los casos procedían del estado Mérida. El 65% de los casos no contaban con inmunización. Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron: fiebre, amigdalitis, faringitis y pseudomembrana y solo el 15% de los casos presentaron complicaciones. El 15% de los casos fallecieron. En este sentido el 100% de los casos registrados recibieron terapia antibiótica en monoterapia (47%), pero el tratamiento predominante fue la penicilina cristalina, representando el 25% de los casos (15% en terapia conjugada con penicilina procaínica y macrólidos). **Conclusiones:** el sistema de cobertura de inmunización no está funcionando correctamente, además de la saturación del sistema de salud el esquema de toma de muestra y de la fácil toma de decisiones no se está llevando a cabo como es debido. Se sugiere que la institución hospitalaria mediante estos resultados pueda tomar en cuenta decisiones administrativas más importantes para evitar la letalidad de esta enfermedad infecciosa.

Palabras claves: **antitoxina, toxoide diftérico, vacunación, difteria y paciente hospitalizado.**

## ABSTRAC

Characterization of diphtheria cases at the Autonomous Institute of Los Andes de Mérida University Hospital in the period from June 2016 to May 2019

Autora: Andrea Viviana Castellanos Urrego, MD.  
Tutor: Iván Rivas. MD, Esp MI.  
Cotutor: Raimondo Caltagironne, MD, Esp MI y MI.  
Mérida, octubre del 2019.

**Introduction:** Diphtheria is an infectious and contagious disease that mainly affects the upper respiratory tract. The causative agent is the gram-positive bacterium *Corynebacterium diphtheriae*, whose morphology is a bacillus that has 3 biotypes: *gravis*, *mitis* and *intermedius*. This clinical entity has had an epidemiological rebound that was considered eradicated. It was necessary to characterize and establish the number of suspected, confirmed cases, evolution and complications that were treated at the autonomous university hospital of the Andes (IAHULA) in the state of Mérida. **Objective:** To characterize the clinical management of diphtheria cases in patients who consulted the Autonomous Institute of the University Hospital of the Andes Mérida (IAHULA), between June 2016 until February 2019. **Type of study:** Descriptive retrospective cross-sectional study. **Methodology:** A file was prepared for the collection of data designed by the researcher that included data that would be obtained from medical records such as: age, sex, origin, clinical presentation, clinical manifestations, date of onset of symptoms, complications, start of antibiotic therapy, start of diphtheria antitoxin and test result of the microbiology laboratory. Any review of the medical history that met the inclusion criteria for the study was taken into account and the data was stored in the data collection instrument. The data obtained were processed in SPSS 22, considering statistically significant values when they give  $p < 0.050$ . **Results:** 40 medical records were evaluated, whose average age was  $32 \pm 14$  years. The female gender represented 57.5% of the cases and the male gender 42.5%. 90% of the cases came from the state of Mérida. 65% of cases did not have immunization. The most frequent clinical findings were: fever, tonsillitis, pharyngitis and pseudomembrane and only 15% of cases presented complications, with more areas. 15% of cases died. In this sense, 100% of registered cases received monotherapy antibiotic therapy, but the predominant treatment was crystalline penicillin, representing 25% of the cases. **Conclusions:** the immunization coverage system is not working properly, in addition to the saturation of the health system, the sampling scheme and the easy decision-making process are not being carried out properly. It is suggested that the hospital institution through these results can take into account more important clinical decisions to avoid the lethality of this infectious disease.

Keywords: **antitoxin, diphtheria toxoid, vaccination, diphtheria and hospitalized patient.**

## INTRODUCCIÓN

La Difteria es una enfermedad infectocontagiosa que afecta principalmente las vías respiratorias altas. El agente causal es la bacteria grampositiva *Corynebacterium diphtheriae*, cuya morfología es un bacilo que tiene 3 biotipos: *gravis*, *mitis* e *intermedius* cuyo único reservorio es el hombre<sup>1</sup>. La producción local de la exotoxina es responsable de la formación de pseudomembrana en el tracto respiratorio y su liberación a nivel sistémico da lugar a complicaciones como miocarditis, neuritis y compromiso renal. Las formas clásicas descritas de la difteria son respiratorias, cutáneas, ocular. Se ha descrito el importante papel del portador asintomático, que es el responsable de la diseminación de la enfermedad en los sitios donde hay baja cobertura de inmunizaciones. Recientemente se señala que la cobertura de la vacuna es necesaria al menos en el 85 % de la población para prevenir brotes epidémicos.<sup>2</sup>

La difteria fue una de las principales causas de muerte infantil antes de la introducción de la vacuna. Sin embargo, después que se empezó a usar la antitoxina diftérica creada en 1923, y posteriormente se usó a gran escala en los Estados Unidos y otros países industrializados en las décadas de 1940 y 1950, la incidencia en estas naciones disminuyó rápidamente; incluso se observó una disminución continua después del lanzamiento del Programa Ampliado de Inmunización (EPI) en 1977.<sup>3</sup> Para ver un ejemplo, en Estados Unidos a fines del siglo XIX, la mortalidad por difteria oscilaba entre 46 a 196 por 100,000 habitantes, para 1900 disminuyó de 40 a 15 por 100,000 habitantes. Con el uso generalizado del toxoide tetánico, a finales de la década de 1920, en Canadá, la enfermedad casi se erradicó.<sup>4</sup>

Desde la introducción del toxoide, han ocurrido brotes en países industrializados, relacionados temporalmente con la II Guerra Mundial (Europa occidental, Norte América). Un brote importante ocurrió en la ex Unión Soviética con 157.000 casos provocados por los biotipos *gravis* y *mitis*, y 5000 muertes entre los años 1990 y 1998, cuya razón estaba reposando en la inmunización inadecuada de adultos y niños, reconocimiento tardío de la

enfermedad y las condiciones sociales que aquejaban para la fecha. La epidemia se controló aumentando la cobertura de inmunización con el toxoide diftérico.<sup>5</sup> América latina no escapa de dicha realidad, En el 2017, Brasil, Haití, la República Bolivariana de Venezuela y la República Dominicana notificaron casos confirmados de difteria. Y fue hasta la semana epidemiológica SE-8 correspondiente a la 3 era semana de febrero del 2018, los cuatro países notificaron casos sospechosos y confirmados de difteria.<sup>6</sup>

En Venezuela, el brote de difteria se inició en julio de 2016, desde entonces y hasta la SE-5 del 2018 se notificaron un total de 969 casos probables; de los cuales, 324 casos en el 2016, 609 casos en el 2017 y 36 casos en el 2018. En este mismo sentido, 726 fueron confirmados por laboratorio, clínica y 113 casos fallecieron (17 casos en el 2016 y 96 casos en el 2017); con una tasa de letalidad del 15.5%. En 2016 los casos confirmados pertenecían a 5 estados de Venezuela; siendo estos Anzoátegui, Bolívar, Delta Amacuro, Monagas y Sucre mientras que en 2017 los casos confirmados se registraron en 22 estados y el Distrito Capital. Durante el 2018 solo se registró en 9 de las entidades federales que reportaron casos confirmados. Los casos se registraron en todos los grupos de edad, pero el rango de edad de la población más afectada se encuentra entre los 5 a 39 años; donde la mayor incidencia corresponde al grupo etario de 5 a 19 años.<sup>7</sup> Entre las intervenciones de la medicina preventiva los programas de inmunización son los de mayor rentabilidad sanitaria, los beneficios para la población de estas intervenciones son incalculables; por una parte, se han evitado las altas tasas de mortalidad y comorbilidades causadas por las enfermedades prevenibles; por otro lado, se han disminuido considerablemente los costos generados por la discapacidad y la atención médica.<sup>8</sup>

En Venezuela para el 2016 la Comisión de Inmunizaciones manifiesta su preocupación por la situación de riesgo de padecer difteria; pues se ha había estimado en algunas entidades federales del país con bajas coberturas de vacunación con vacuna pentavalente, toxoide

tetánico-diftérico y fiebre amarilla, al igual de la ausencia de más de seis meses de la vacuna contra el neumococo (VPN-13) que pertenecen al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) del Ministerio Popular Para la Salud (MPPS).<sup>8</sup>

La OMS ha señalado constantemente la importancia de investigar y caracterizar los aspectos demográficos y clínicos de los brotes para entender la epidemiología y determinar la razón de su evento como fallas en la naturaleza bioquímica de la vacuna, fallas en el esquema de inmunización a nivel poblacional, acumulación del número de individuos susceptibles, algunas deficiencias en la inmunidad de la población o la introducción de nuevas cepas toxigénicas. El conocimiento de todas estas posibilidades ayuda asegurar el apropiado manejo de la situación aplicando estrategias contentivas y correctivas.<sup>9</sup> En este mismo sentido, la difteria es una entidad que no escapa de dicha realidad, por lo tanto, debido al repunte epidemiológico que tuvo esta enfermedad que se consideraba erradicada en Venezuela para la década de los 90, se hizo necesario caracterizar y establecer el número de los casos sospechosos, confirmados, evolución y complicaciones que se atendieron en el instituto autónomo hospital universitario de los Andes (IAHULA) del estado Mérida; Venezuela en el periodo del 2016 al 2019. Cabe destacar que en dicha institución hospitalaria no se han realizados trabajos de investigación retrospectivos con respecto a esta enfermedad en específica. El propósito esta investigación evaluar los procedimientos clínicos que se llevaron a cabo por parte del personal médico durante el brote de difteria y las implicaciones que tuvo en la población afectada.

## ANTECEDENTES

Es importante destacar que existen áreas del mundo, donde la difteria es endémica (prevalencia habitual de una enfermedad determinada en dicha zona): África: (Argelia, Angola, Egipto, Nigeria, Sudán y países Sub Sahara) América: (Bolivia, Brasil, Colombia, República Dominicana, Ecuador, Haití y Paraguay) Asia/Sud Pacífico: (Afganistán, Bangladesh, Bután, Burma, Cambodia, China, India, Indonesia, Laos, Malasia, Mongolia, Nepal, Pakistán, Papúa Nueva Guinea, Filipinas, Tailandia y Vietnam).<sup>10</sup> Con el fin de establecer un modelo de estudio adecuado se hizo revisión de algunos estudios que se ya se hicieron con el mismo propósito, que a continuación se describen.

Tabla 1. Antecedentes de la investigación escrutados en esta investigación.

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Diseño de estudio</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Muestra y resultados</b>
<b>Lumio y colaboradores Finlandia, 2001.</b> <sup>11</sup>	Difteria severa en 3 casos de finlandeses, con niveles bajos de anticuerpos antitoxinas.	Reporte de casos.	Establecer los niveles de anticuerpos antitoxinas en pacientes con diagnóstico de difteria.	Periodo: 1990-1998, muestra: 10 casos de difteria Resultado: 3 casos difteria severa respiratoria hombres.1 caso falleció, 2 casos complicaciones cardiacas y neurológicas los 3 pacientes presentaron títulos bajos de anticuerpos <0.01UI/ml.
<b>Lumio y colaboradores Rusia, 2003.</b> <sup>12</sup>	Estudio epidemiológico y de las características clínicas de la difteria, en la epidemia rusa en 1990.	Retrospectivo.	Evaluar las consecuencias de la epidemia de difteria y sus complicaciones en pacientes adultos en St. Petersburgo.	Periodo: 1990 hasta el 2000, en el hospital de St. Petersburgo Muestra: 1860 pacientes con diagnóstico de difteria. Conclusiones: 23 casos presentaron infección no membranosa, manifestaciones toxicas severas 8% de los cuales 122 pacientes presentaron compromiso cardiaco, fallecieron 2% de los casos.
<b>Valinsky y colaboradores Israel, 2006.</b> <sup>13</sup>	Prevalencia y correlación de niveles de anticuerpos antitoxina diftérica en población	Observacional transversal, caso control.	Correlacionar los niveles de anticuerpos antitoxina diftérica según la edad en la población	Periodo: Entre 2000 y 2001 se midieron mediante la técnica de ELISA los niveles de anticuerpos antitoxina diftérica. Muestra: 3185 pacientes entre niños y adultos. Resultados: Los

	pediátrica y adulta de Israel.		israelí.	valores no protectores < a 0.01 UI/ml s (5.3%), Inmunidad básica: 0.011-0.99 UI/ml (N: 629/ 20.1%) Inmunidad alta > de 0.1UI/ml (N: 2739 / 74.4%) Conclusiones: la población mayor edad tenía menor inmunidad y mayor riesgo para presentar difteria.
<b>Meera y Rajarao Indica, 2013.</b> <sup>14</sup>	Difteria en Andhra Pradesh: un estudio clínico-epidemiológico.	Observacional.	Presentación clínica de la difteria entre pacientes en el Instituto Sir Ronald Ross de Enfermedades Tropicales y Transmisibles en Hyderabad, Andhra Pradesh, India. Por periodo de tiempo enero 2008 a diciembre 2012.	Muestra: 2925 casos con clínica de difteria. Inmunizados 1194 casos, no inmunizados 1731 casos. Resultados: pacientes inmunizados con cultivo positivo <i>Corynebacterium</i> no diftérico (DQM n: 104) cultivo positivo <i>Corynebacterium</i> difteria (CD n: 23) presentaron enfermedad leve con recuperación completa. Pacientes no inmunizados con cultivo positivo DQM (n: 11) y cultivo positivo CD (412), total fallecidos 81 casos (3%), de los cuales 77 casos no estaban inmunizados, la causa de muerte miocarditis y el 73% fueron niños menores de 5 años.
<b>Gram y colaboradores Ghana, 2014.</b> <sup>15</sup>	Determinantes socioeconómicos e inequidades en la cobertura y puntualidad de la inmunización infantil temprana en zonas rurales de Ghana.	Observacional.	Evaluar el alcance de la cobertura y puntualidad en las inmunizaciones según el nivel socioeconómico.	Resultados: De 42.471 nacidos, existió una desigualdad en el acceso a salud en las divisiones entre zonas urbanas / rurales, nivel socioeconómico y educativas. Si bien la cobertura general fue alta 93 %, la mayoría de las dosis de vacunas sufrieron de poca puntualidad. Retraso 8 semanas para Difteria.
<b>Jain y colaboradores India, 2014.</b> <sup>16</sup>	Difteria todavía frecuente.	Prospectivo.	Evaluar las características demográficas y clínicas de los pacientes con difteria y los predictores de los resultados de la difteria respiratoria.	Muestra: 180 pacientes con el diagnóstico clínico de difteria respiratorio ingresados desde el 2011 al 2014. Resultados: grupo etario afectado menores 5 años (87 casos 48.3%) no inmunizados (54%), parcialmente inmunizados 21% la complicación más frecuente respiratoria 80 casos (44%), cardiaca 54 casos (30%) esta última se asoció

				con mortalidad en 63%. Conclusión: mejorar la cobertura de inmunizaciones junto a la detección temprana y tratamiento óptimo.
<b>Clerville Haiti, 2014.</b> <sup>17</sup>	Brote de difteria haiti 2014 al 2017: un perfil epidemiológico y análisis de tendencia de las tasas de mortalidad de casos.	Observacional.	Describir el perfil epidemiológico de los casos confirmados de difteria y analizar su tendencia de tasa de mortalidad anual desde la 51 semana epidemiológica de 2014 hasta la 40 semana epidemiológica de 2017.	Resultados: casos de difteria confirmada 113, población femenina 58%, edad media 7 años, 88% de los casos confirmados sin inmunización o desconocían su inmunización, solo 4% recibió inmunización parcial de 3 a 4 dosis, 95% de los casos no vacunados fallecieron, la tasa de letalidad para el 2014 es del 50%, 2015 el 23%, 2016 el 40%, 2017 el 14 %, para una tasa de letalidad general 31%.
<b>Murhekar y colaboradores India, 2017.</b> <sup>18</sup>	Epidemiología de la difteria en la India, 1996-2016: implicaciones para la prevención y el control.	Retrospectivo.	Evaluar la epidemiología de la difteria en la India, desde 1996-2016.	Resultados obtenidos desde 2005–2014: Se reportaron 41,672 casos (promedio: 4,167 por año) con 897 muertes durante el periodo (índice de letalidad: 2,2%).
<b>Strauss y colaboradores Venezuela, 2018.</b> <sup>19</sup>	Epidemiología clínica y molecular de la epidemia de difteria venezolana actual. Una experiencia hospitalaria.	Observacional.	Describir los patrones epidemiológicos clínicos y moleculares de los casos hospitalizados y sus contactos familiares directos.	Muestra: 37 pacientes con difteria sospechosos o confirmados y 10 contactos cercanos. Resultados: edad de 1 a 66 años con una media 11 años. La localización más fue la faringo-amigdalina (35,1%), faríngea (21,6%), laringotraqueal (10,8%). Tratamiento antibiótico todos, Antitoxina diftérica 67% de los casos. El retraso en la administración de antitoxina (promedio: 2,4 días). Inmunización completa 23% de la población. Complicaciones 36% de la población. La tasa de letalidad fue del 16,21%. Tres aislamientos bacterianos de <i>C. diphtheriae</i> biotipo mitis, secuencia multilocus tipo ST 174.
<b>Guillén y</b>	Difteria en	Prospectivo,	Analizar las	Muestra: 48 pacientes

<b>colaboradores</b>  <b>Venezuela, 2018.</b> <sup>20</sup>	Venezuela: análisis de las manifestaciones clínicas y evolución de una serie de casos.	observacional, descriptivo, longitudinal y multicéntrico.	manifestaciones clínicas y evolución de los casos sospechosos o confirmados de Difteria en Venezuela.	sospechosos o confirmados. Resultados: 54,2 % fueron de sexo femenino, 2 de ellas embarazadas, 1 de ellas falleció. La localización más frecuente de lesiones fue la faríngea. Todos los pacientes recibieron antibióticos. Antitoxina diftérica 32 pacientes antidiftérica. Esquema de vacunación completo 11 pacientes (22%). Presentaron complicaciones 18 pacientes (37.5%) Fallecieron 18.8% (9 pacientes).
---	--	---	---	--

Con respecto a la situación que vivió en Venezuela, a continuación se describe con más detenimiento las características del brote: En Venezuela, el brote de difteria que se inició en julio de 2016 sigue activo, desde entonces y hasta la SE -2 del 2019 se notificaron 2.512 casos sospechosos (324 casos en el 2016, 1.040 casos en el 2017, 1.102 casos en el 2018 y 46 casos hasta enero del 2019) de los cuales fueron confirmados 1.559 casos (448 casos por clínica, 607 casos por nexos epidemiológico y 504 casos por laboratorio). Se reportan 270 casos fallecidos (17 casos en el 2016, 103 casos en 2017 y 150 casos en el 2018); 398 casos fueron descartados en 2018 no cumplían con los criterios de difteria y la tasa de letalidad fue de 18% en 2016, 13% en 2017 y 20% en 2018.<sup>21</sup>

Durante el 2018 fueron 22 las entidades federales y 99 municipios que reportaron casos confirmados. Los casos se registraron en todas las edades. La tasa de incidencia en el 2018 los menores de 15 años son de 4 casos por 100.000 habitantes, la edad de la población se presentó de la siguiente forma entre los 15 a 40 años es de 3 casos por 100.000 habitantes y en los mayores de 40 años de 1 caso por 100.000 habitantes. A la semana SE-2 de 2019 se encuentran afectadas 8 entidades federales, 20 municipios con 21 parroquias. Por lo que se continúan implementando actividades de vacunación y control.<sup>21</sup>

## MARCO TEORICO

### DIFTERIA

#### Aspectos históricos

En el siglo IV A.C, Hipócrates habría descrito los síntomas de asfixia y la evolución clínica, de lo que pudo haber sido una difteria; pensaba que, con sangrías, era posible aliviar la ectasia sanguínea. Pero más radical y atrevido fue Praxágoras, en la segunda mitad de aquel siglo, quien cortaba la campanilla para facilitar la respiración en caso de edema. La enfermedad, como proceso maligno de la garganta, habría sido conocida por Areteo de Capadocia, con el nombre de úlcera siríaca o egipcia, quien describió epidemias de úlceras faríngeas en el siglo II D.C., en Siria y Egipto.<sup>22</sup> En la Edad Media, Baronius describe las epidemias que aparecieron en Roma, en los años 856 y 1004, de un catarro descendente de la faringe, que conducía a la sofocación y que denomina «*pestilencia faucium*».<sup>23</sup> Luis Mercado (1525-1611), la figura más importante de la medicina renacentista española, natural de Valladolid, en sus *Consultaciones morborum complicatorum et gravissimorum*, publicadas en 1613 después de su muerte, hace la primera y magistral descripción del garrotillo. Sin embargo, el estudio más completo y pormenorizado es el de Juan de Villarreal titulado *De signis, causis, essentia, pronóstico et curatione morbi soffocantis*, publicado en Alcalá de Henares en 1611.<sup>24</sup> Los españoles daban el nombre de «*garrotillo*» a la angina diftérica y al crup. Si bien a veces incluían las amigdalitis agudas y otras anginas malignas, a causas del aspecto vultuoso, que tomaba la cara de los enfermos y que lo hacía comparable a la de los sometidos a la pena del «*garrote*», porque en los que sufrían este castigo, el cordel obraba en toda la circunferencia de la garganta y lo mismo ocurría en la enfermedad en cuestión.<sup>25</sup> Finalmente, es preciso recordar que fue Pierre Philippe Bretonneau, en 1826, quien demostró definitivamente que la angina diftérica y la forma laríngea, el crup (palabra onomatopéyica

que recuerda al graznido del cuervo) tienen una causa común. Trousseau, llamó a esta entidad *difteritis*, que significa inflamación membranosa, y describió el cuadro tóxico de la afección, probando su producción independiente del grado de inflamación membranosa, cambiando aquel nombre, por el de difteria.<sup>23</sup> El primero que identificó el bacilo fue el patólogo Edwin Klebs en 1884; y el bacteriólogo Friedrich Löffler en 1898 lo cultivó, observando que las bacterias tienen apariencia bacilar y forma acúmulos en líneas paralelas o empalizadas llamadas «caracteres chinos».<sup>26</sup>

### **Definición**

La difteria es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda, mediada por una endotoxina cuyo agente etiológico es el bacilo tóxico grampositivo aeróbico no esporulado *Corynebacterium diphtheriae*; que está relacionado filogenéticamente a las micobacterias. El reservorio clásico de *C. diphtheriae* es el humano; pero en el caso de *C. ulcerans*, es el ganado vacuno y los felinos domésticos como los gatos y para *C. pseudotuberculosis* son el ganado caprino, ovino y los equinos.<sup>27</sup>

### **Patogénesis**

El individuo susceptible que ha adquirido el bacilo; existen determinadas cepas que albergan el gen *tox* y estas expresan las endotoxinas responsables de la necrosis tisular local, formando pseudomembranas respiratorias, y complicaciones mediada por la circulación de toxinas sistémicas. El mecanismo de acción de la toxina inhibe la síntesis de proteínas en todas las células, incluidas las células nerviosas miocárdicas, renales.<sup>28</sup>

## Epidemiología

El principal modo de transmisión de *C. diphtheriae* en su presentación de difteria respiratoria, es por el contacto directo a través de secreciones respiratorias o mediante el contacto con una persona enferma o un portador sano.<sup>29</sup> En el caso de la difteria cutánea *C. ulcerans*: la transmisión puede ocurrir por contacto directo con secreciones infectadas o bien por animales infectados o el consumo de productos lácteos no pasteurizados; y en raras ocasiones, la transmisión se ha relacionado con fómites. El periodo de incubación de la difteria es de 2 a 5 días, con un intervalo de 1 a 10 días, con un periodo de transmisibilidad variable; pudiendo diversificarse en las personas no tratadas que son infectocontagiosas durante 2 a 4 semanas, y aquellas que han recibido el tratamiento de 2 a 4 días. Los portadores crónicos, que son raros, pueden infectar durante 6 meses o más.<sup>29</sup>

## Clínica

El rasgo característico de la enfermedad es la presencia de una gruesa pseudomembrana firmemente adherida en el lugar de la infección que puede presentarse en la mucosa de la nariz, faringe, amígdalas o laringe (difteria respiratoria). Ocasionalmente resultan afectadas otras localizaciones mucosas como la conjuntiva, genitales u oído. En los países en vías de desarrollo, es frecuente una variedad menos agresiva que afecta la piel o difteria cutánea. La absorción de la toxina puede dar lugar a graves complicaciones.<sup>30</sup> *C. diphtheriae* se debe cultivar en medios de telurito, colistina o ácido nalidíxico, para hacer aislamiento selectivo de otros microbios faríngeos. Los aislados pueden ser fenotipo no toxígeno (*tox-*) y toxígeno (*tox+*). El crecimiento de las cepas toxígenas, en condiciones con limitación de hierro permite la expresión óptima de la toxina diftérica y se cree que es un mecanismo patógeno durante la infección humana.<sup>26</sup> *Corynebacterium diphtheriae* se subdivide en cuatro biotipos: *gravis*, *intermedius*, *mitis* y *belfanti*; de los cuales los tres primeros biotipos están asociados a la

enfermedad por la capacidad de producir la toxina, de acuerdo con la severidad de los síntomas, se puede relacionar la intensidad de la enfermedad con el nombre del biotipo. Las cepas no toxigénicas rara vez causan enfermedad y cuando lo hacen, ésta suele ser leve y sin complicaciones generalizadas, las cepas no toxigénicas suelen causar faringitis, difteria cutánea y se han relacionado con casos de endocarditis.<sup>31</sup>

Respectivamente con lo mencionado en el párrafo anterior, *Corynebacterium* coloniza la superficie mucosa de la nasofaringe o laringe y se multiplica localmente sin invadir el torrente sanguíneo, los síntomas y signos de la difteria son atribuibles a la producción de toxina. La toxina diftérica es un inhibidor extremadamente potente de la síntesis de proteínas y la dosis letal humana estimada es de 0,1 mg/kg. La toxina liberada causa necrosis tisular local con formación de una dura pseudomembrana, compuesta por una mezcla de fibrina, células muertas y bacterias, firmemente adherida al tejido submucoso subyacente. La membrana suele comenzar en las amígdalas, faringe posterior, fauces y paladar blando, hasta la laringe, y puede provocar obstrucción respiratoria. La toxina que entra en el torrente sanguíneo causa daño tisular en puntos distantes; en particular, en el corazón (miocarditis), nervios (desmielinización) y riñones (necrosis tubular). El grado de absorción de la toxina varía en función del sitio de la infección, siendo mucho menor a partir de la piel y de la nariz que de la faringe, las cepas no toxígenas pueden causar enfermedad respiratoria local leve y pocas veces dan lugar a la aparición de membrana.<sup>32</sup>

Los factores de riesgo para contraer la difteria son: estar en edad pediátrica y no estar vacunado antes de los 5 años; ser adultos subinmunizados (inmunización incompleta) y mayor de 45 a 50 años, aclarando que el término de subinmunización hace referencia cuando el paciente no cuenta con las 5 dosis del esquema de vacunación. Esta condición ocurre con mayor frecuencia durante el otoño y el invierno, viajes o contacto con viajeros que regresan de un área de endémica de la enfermedad. El riesgo se incrementa con la falta de

inmunización, tener amígdalas, exposición de los hogares a la difteria, las actividades que aumentan el riesgo de exposición y el compartir utensilios.<sup>33</sup>

### **Clasificación clínica**

La difteria se clasifica en: difteria del tracto respiratorio que generalmente es causada por cepas productoras de toxinas de *C. diphtheriae*; y raramente es causada por cepas toxígenas de otras especies como *C. ulcerans*, *C. hemolyticum* o *C. pseudotuberculosis*. El inicio de los síntomas suele ser gradual; los síntomas de presentación más común son la odinofagia, malestar general, linfadenopatía cervical y febrícula. El hallazgo faríngeo más temprano es un eritema leve que puede progresar a puntos aislados de exudado gris y blanco. En al menos un tercio de los casos, la producción local de toxinas induce la formación de una pseudomembrana que se compone de fibrina necrótica, leucocitos, eritrocitos, células epiteliales y bacterias.<sup>31</sup> La difteria faríngea y amigdalina es la presentación clásica de la difteria; sitio más común de infección por *Corynebacterium diphtheria*, la formación de pseudomembrana en este sitio está asociada con una absorción sistémica sustancial de toxinas, puede producirse una obstrucción de la vía aérea si se desplaza la pseudomembrana o si se produce una extensión laríngea de la pseudomembrana significativa. Una forma de la difteria maligna se ha asociado con una extensa faringitis membranosa una inflamación masiva de las amígdalas, úvula, los ganglios linfáticos cervicales, la región submandibular y cuello anterior (el llamado cuello de toro de la difteria tóxica). En tales casos puede producirse estridor respiratorio, que conduce a insuficiencia respiratoria y muerte. Además, la aspiración de la membrana provoca asfixia.<sup>32</sup>

La difteria nasal anterior presenta una pseudomembrana aislada en la nasofaringe produciendo manifestaciones leves de la enfermedad debido a la mala absorción sistémica de la toxina en este sitio. La presentación de la difteria laríngea puede ser una extensión de la

forma faríngea de la difteria o puede estar aislada de la laringe y cuando se forma la pseudomembrana en este sitio puede resultar en obstrucción de la vía aérea.<sup>32</sup> La difteria cutánea puede ser causada por cepas toxigénicas y no toxigénicas de *C. diphtheriae*, aunque la toxicidad sistémica es rara, se caracteriza por lesiones tipo úlceras crónicas poco profundas con membranas de color gris, puede presentarse en forma de colonización e infección de dermatosis preexistentes, el diagnóstico se realiza por cultivo del organismo a partir de la lesión cutánea. Se ha producido brotes previos de la enfermedad cutánea en poblaciones de bajos recursos, hacinamiento, personas en condición de calle y drogadictos, las infecciones de la piel son generalmente resultado de la respuesta de anticuerpos anérgica, en contraste con la presentación faríngea, sin embargo, las úlceras sirven como reservorio para infectar huéspedes susceptibles en regiones donde la inmunidad es baja en vista de la vacunación subóptima.<sup>34</sup>

La organización mundial de la salud (OMS) clasifica las manifestaciones clínicas de difteria en catarral (eritema de faringe sin membranas), folicular (manchas de exudados sobre la faringe y amígdalas), extendida (amígdalas y faringe posterior recubiertas por membranas) y combinadas (afectación de más de un lugar anatómico, por ejemplo, garganta y piel). El riesgo de desarrollar complicaciones sistémicas con compromiso cardíaco, neurológico y renal es proporcional a la gravedad de la infección local.

### **Compromiso cardíaco**

El curso temporal de la miocarditis es variable; ocurre de 7 a 14 días después del inicio de los síntomas respiratorios, la presencia de miocarditis es un factor de mal pronóstico, la disfunción cardíaca clínicamente evidente (disminución de los ruidos cardíacos, ritmo de galope, dilatación, disnea) y el inicio suele comenzar a medida que mejoran los síntomas respiratorios locales. La miocarditis grave se manifiesta por bloqueos cardíacos complejos y

arritmias, insuficiencia cardiaca y colapso respiratorio, (como lo demuestra los cambios electrocardiográficos, como los cambios de la onda T y el segmento ST, la prolongación del QTc y/o bloqueo cardiaco de primer grado) los pacientes deben ser monitorizados con electrocardiogramas seriados, medición de enzimas cardiacas que refleje la intensidad del daño miocárdico, las complicaciones cardiacas son una de las causas más importantes en la mortalidad.<sup>35</sup>

### **Compromiso neurológico**

En las neuropatías, la toxicidad neurológica es inusual en pacientes con enfermedad leve, pero se desarrolla en un alto porcentaje en pacientes con difteria grave. Las neuropatías locales (parálisis de paladar blando y pared posterior de la faringe) son seguidas por neuropatías craneales (oculomotoras y ciliares, parálisis facial o laríngea) y la neuritis periférica se desarrolla en semanas o meses después de la infección; siendo el espectro clínico desde la debilidad hasta la parálisis total. La gravedad de la enfermedad se correlaciona con la gravedad de formación de la membrana, por lo tanto, con la producción de toxinas, así como el tiempo entre inicio de los síntomas y la administración de la antitoxina.<sup>36</sup>

### **Compromiso renal**

Es una de las complicaciones mediadas por toxinas sistémicas menos comunes llevando al paciente a necrosis tubular aguda y consiguientemente a falla renal. El diagnóstico de la enfermedad se basa en: el criterio clínico cualquier persona con alguna de las siguientes formas clínicas, difteria respiratoria enfermedad del tracto respiratorio superior con laringitis o nasofaringitis o amigdalitis y una membrana o pseudomembrana.<sup>37</sup>

### **Compromiso cutáneo**

La lesión ulcerosa crónica no progresiva que puede aparecer con una membrana gris sucia. Difteria de otras localizaciones: lesión en conjuntiva o en mucosas.<sup>38</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico se realiza principalmente por las descripciones clásicas cuando hay un paciente de cualquier edad con una pseudomembrana, y se realiza la clasificación de los casos. La difteria respiratoria se considera *caso sospechoso*: Presencia de laringitis o nasofaringitis o tonsilitis más pseudomembrana. *Caso probable*: persona que satisface los criterios clínicos de difteria y tiene un vínculo epidemiológico con un caso confirmado. *Caso confirmado*: persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio.<sup>39</sup>

El diagnóstico microbiológico consiste en el aislamiento del agente etiológico y diferenciarlo entre las especies toxigénicas y no toxigénicas. El examen microbiológico se realiza mediante las tinciones directas de la muestra que son: Gram y la tinción de Kinyoun (también conocido como Zieln Neelsen modificado) de los raspados de pseudomembrana; donde se observan los bacilos pleomórficos Gram positivos, dispuestos en forma de letras chinas y en empalizada, posibles formas cocobacilar. Los cultivos bacteriológicos son esenciales para confirmar el diagnóstico de difteria. Se debe recoger la muestra antes de comenzar el tratamiento con antibiótico. En el medio de agar sangre al 5% las colonias de *C. diphtheriae* son pequeñas granulares de 1 a 2mm de diámetro, color gris con bordes irregulares y en ocasiones presentan pequeñas zonas de hemólisis. En el medio de agar sangre cistina telurito *C. diphtheriae* reduce el telurito del medio a telurito metálico, el cual precipita y produce el desarrollo de colonias negras, gris acero, de 1 a 3 mm de diámetro; o también se puede usar el medio Loeffler, que es un medio enriquecido no selectivo. La demostración de la toxigenicidad se realiza el test de Elek, que consiste en colocar en la placa del agar un disco de papel filtro que contiene la antitoxina, luego de las 48 horas de incubación, la antitoxina que se difunde desde el disco de papel y precipitado la toxina que se difunde desde los cultivos toxigénicos y da como resultado bandas de precipitado entre el disco y el desarrollo bacteriano. También se puede emplear la prueba de detección de toxina *in vivo* que consiste

en inocular en conejos o cobayos por vía subcutánea una suspensión bacteriana. Los animales son previamente protegidos con 200U de antitoxina diftérica.<sup>40</sup>

Actualmente se utilizan los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real que están disponibles para identificar el gen *tox+* de las especies de *Corynebacterium*<sup>41</sup>. La PCR permite la detección de genes implicados en la producción de la toxina implicada en la patogenia de la difteria, aunque no demuestra la producción de toxina sino sólo la presencia del gen. Por esto, una prueba positiva por PCR en la ausencia de un cultivo positivo no cumple los criterios clasificación como caso de difteria confirmado y se dará un resultado como probable. Sin embargo, la PCR es particularmente útil en el caso de que la bacteria esté presente en las muestras clínicas sea inviable y por tanto no cultivable, por ejemplo, si el paciente ha comenzado el tratamiento con antibiótico.<sup>42</sup>

La serología mide el nivel de anticuerpos (Ac IgG) frente a la toxina diftérica en suero en un caso sospechoso de difteria, antes de que se le haya administrado antitoxina puede ayudar a confirmar el diagnóstico, particularmente cuando el cultivo es negativo. Si los títulos de Ac son bajos (<0,01 UI/ml) o indetectables no debe excluirse el diagnóstico de difteria. Cuando los títulos son altos (>0,1 UI/ml) es muy improbable que *C. diphtheriae* cause enfermedad sistémica. En cualquier caso, la serología no debe entenderse como una prueba diagnóstica para la confirmación de difteria.<sup>43</sup> El diagnóstico definitivo se basa en identificación por cultivo del *C. diphtheriae*, elevación 4 veces del nivel basal de los anticuerpos IgG; siempre y cuando la muestra sea tomada antes de la aplicación de la vacuna o el toxoide/antitoxina y la presencia de cultivo positivo en paciente asintomático no debe ser notificada como caso de difteria.<sup>32</sup>

Para la vigilancia epidemiológica se realiza la Clasificación de los casos: Difteria respiratoria vamos a tener caso sospechoso: persona que satisface los criterios clínicos de difteria respiratoria. Caso probable: persona que satisface los criterios clínicos de difteria

respiratoria y tiene vínculo epidemiológico con un caso confirmado (humano o animal). Caso confirmado: persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio. Caso confirmado por nexo epidemiológico: caso que cumple con los criterios de la definición clínica de caso y que está epidemiológicamente ligado a un caso confirmado por el laboratorio. Caso descartado por laboratorio: Caso probable al que se le tomó, se conservó y se procesó en forma adecuada una muestra para el diagnóstico por laboratorio, y el resultado fue negativo. Se incluyen: Aislamiento de organismo no difterioide compatible con la presentación clínica (por ejemplo, *Streptococcus pyogenes*), o PCR positiva para el gen de toxina diftérica y aislamiento de *Corynebacterium ulcerans* o *Corynebacterium pseudot.*<sup>44</sup>

### **Tratamiento**

El tratamiento antibiótico eficaz contra *Corynebacterium diphtheriae* a cualquier paciente con sospecha de difteria del tracto respiratorio, no hay que esperar la confirmación de laboratorio antes de iniciar el tratamiento empírico en pacientes con sospecha de enfermedad.<sup>44</sup> Los antibióticos empíricos de elección son penicilina G o eritromicina; se pueden usar macrólidos alternativos (p. ej., azitromicina, claritromicina) si los efectos adversos gastrointestinales impiden el uso de eritromicina, considerar una combinación de penicilina G parenteral y macrólido hasta que los resultados de susceptibilidad local estén disponibles para pacientes con enfermedad grave, continuar con los antibióticos parenterales hasta que el paciente pueda deglutir cómodamente la preparación enteral; se debe completar el esquema antibiótico durante 14 días según las pruebas locales de sensibilidad a los antimicrobianos.<sup>45</sup> (Anexo 3 y 4).

### **Administración de la antitoxina diftérica (ATD)**

Esta es altamente eficiente para el tratamiento de la difteria y se debe utilizar en los casos sospechosos de difteria en un entorno hospitalario, sin esperar la confirmación de laboratorio. Se produce desde 1890 y todavía se está produciendo, utilizando suero de caballos hiperinmunizados con toxoide diftérico. La experiencia clínica mostró disminución dramática en la mortalidad en grupos de pacientes tratados con antitoxina, en comparación con los pacientes tratados en hospitales que no usaban antitoxina.<sup>46</sup>

El tratamiento temprano es crítico, la protección de la ATD es inversamente proporcional al tiempo de duración de la enfermedad antes de administración. La antitoxina diftérica se aplica dosis única y esta varía de acuerdo con severidad del caso. Se administra previa prueba de sensibilidad para prevenir reacción anafiláctica, la antitoxina diftérica neutraliza la toxina circulante (libre), pero no la toxina fijada a los tejidos. Por este motivo debe cumplirse la totalidad de la dosis terapéutica en una sola administración. La dosis recomendada encuentra entre 20.000 y 100.000 UI, según la extensión de las lesiones, pues la cantidad de toxina depende del tamaño de las membranas y el tiempo transcurrido desde el momento del comienzo de la enfermedad, es importante resaltar que el peso no influye en la dosis de la antitoxina diftérica, las mujeres embarazadas no deben recibir antitoxina diftérica. Para el uso de dosis de antitoxina diftérica (ver anexo 5) y protocolo de desensibilización por tiempo y administración de dosis.<sup>46</sup> (ver anexo 6).

### **Vacunación**

La vacunación ha determinado una disminución dramática en la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas durante el siglo pasado. Sin embargo, el bajo riesgo percibido de la amenaza infecciosa y la creciente preocupación por la seguridad de las vacunas, llevaron a una reducción en la cobertura vacunal, con un mayor riesgo de brotes de enfermedades

infectocontagiosas prevenibles. La tendencia temporal para cada enfermedad comenzó con altas tasas de incidencia, seguidas de un período de reducción persistente; después de la introducción de la vacuna, y particularmente después de la recomendación de uso universal entre los niños, las tasas actuales fueron mucho más bajas que las previstas sin vacunación, tanto en toda la población como entre los niños de 0 a 4 años, que es, en general, la clase de edad susceptible. Suponiendo que la diferencia entre las tasas de incidencia antes y después de los programas de vacunación era atribuible solo a la vacuna, se previnieron más de 4 millones de casos, y casi el 35% de ellos entre niños en los primeros años de vida, la difteria fue la enfermedad con el mayor número de casos prevenidos, seguida de parotiditis, varicela y sarampión.<sup>47</sup>

El toxoide diftérico se usa para la inmunización activa; pues las vacunas contra la difteria se basan en una toxina bacteriana modificada que induce antitoxina protectora, el toxoide diftérico está disponible en combinación con toxoide tetánico (T) como DT (para uso <7 años de edad) o Td (para uso  $\geq 7$  años de edad), o con la vacuna contra el tétanos y la tos ferina (acelular = a, enterocelular = w) como DT (a) (w) P o TdaP, el toxoide también se puede combinar con antígenos vacunales adicionales, como la poliomielitis (IPV), la hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b.<sup>48</sup> La protección que brinda la inmunización: en base a los estudios de los niveles de antitoxina de la difteria demuestran que un nivel menor de 0.01 UI/mL es altamente susceptibles para contraer la enfermedad. Los niveles más altos generalmente se asocian con una presentación leve de la enfermedad, el nivel de antitoxina mayor 0.01 UI/mL es el nivel más bajo que brinda cierto grado de protección y títulos mayores a 0.1 UI/mL se considera un nivel protector de antitoxina circulante. Los títulos mayores de 1.0 IU/mL se asocian con la protección a largo plazo. Probablemente ningún nivel de antitoxina circulante confiera protección absoluta.<sup>49, 50, 51, 52</sup>

Esta vacuna es muy efectiva en la prevención de la enfermedad grave y de la mortalidad, pero no protege frente a la colonización nasofaríngea, por lo que se estima que su efectividad total frente a la enfermedad clínica es de un 70%-90%, la primovacunación con tres o más dosis induce títulos protectores de anticuerpos en el 95,5% de los vacunados y en el 98,4% después de la administración de cinco dosis de vacuna.<sup>32</sup>

La administración de dosis de refuerzo (booster) tras la primovacunación produce una respuesta inmune secundaria que asegura protección individual incluso después de un largo periodo de tiempo tras la primovacunación. Incluso en países con altas coberturas de vacunación infantil, la difteria puede reemerger cuando existen fallos en la vacunación de los niños y hay pérdida de inmunidad en los adultos. Puesto que la difteria continúa siendo endémica en muchas zonas del mundo existe la posibilidad de casos importados, por lo que es fundamental mantener altas coberturas de vacunación. A nivel mundial el objetivo para el control de la difteria es conseguir el 90% de cobertura con tres dosis de vacuna DTP en el primer año de vida.<sup>53</sup>

La DPT es la clásica combinación que se utiliza actualmente en los refuerzos; existen diversos preparados aprobados para el uso en varios países, que combinan en una misma inyección la vacuna anti diftérica con otras vacunas como la pentavalente, la cual incluye DPT, Hib, HB, y es la que se utiliza en Venezuela se aplica a los 2, 4 y 6 meses de edad, la DT puede sustituir a la DPT a partir de los dos meses de edad, cuando el componente celular de *Bordetella pertussis* esté contraindicado formalmente. La toxoide diftérico- tetánico (Td) se aplica en Venezuela a partir de los 7 años de edad, adultos, en gestantes y los contactos íntimos asintomáticos que tenga esquema de vacunación completo y hayan recibido la última dosis hace más de 5 años deben recibir refuerzo con Td.<sup>54</sup>

Investigación de contactos se debe identificar todos los contactos inmediatos del enfermo, cuyo control deberá mantenerse por lo menos durante días, búsqueda de fuentes de infección.

Se les administrara quimioprofilaxis con antibiótico (ver anexo 7) si no puede garantizarse el cumplimiento, se prefiere una dosis de penicilina benzatínica para profilaxis, siempre y cuando el contacto no sea alérgico a la penicilina. La vacunación de los contactos: hay que evaluar estado de vacunación contra la difteria, los contactos que tengan esquema incompleto contra la difteria o cuyo estado de inmunización se desconoce, deben completar el esquema de acuerdo con la edad; niños de 2 meses a 6 años se administrara la vacuna pentavalente, niños de 7 años o más, embarazadas y adultos recibirán toxoide diftérico –tétano (Td), los contactos íntimos asintomáticos que tengan esquema de vacunación completo y hayan recibido la última dosis hace más de 5 años deben recibir una dosis de refuerzo de vacuna Td.<sup>55</sup>

### **Medidas de prevención y control**

La prevención y control de la transmisión de difteria en los servicios de salud, condición de aislamiento: aislamiento por gotitas, el aislamiento del enfermo puede terminar luego de las 48 horas del tratamiento efectivo con antibióticos, limpieza, desinfección concurrente y terminal de todos los objetos y artículos que hayan estado en contacto con el enfermo y sus secreciones, dar tratamiento específico de casos, vacunar 100% del personal de salud con Td, brindar seguimiento a los contactos desprotegidos profesionales de la salud no inmunizados, según la norma profilaxis establecida para contactos.<sup>55</sup>

Precauciones estándares son medidas que se aplican con respecto a todos los pacientes, independientemente del diagnóstico o que se conozca si tiene una infección o se encuentra colonizados por un agente, tales medidas tienen como fin reducir la transmisión de microorganismos patógenos. Las medidas específicas para evitar contraer difteria durante la hospitalización: acceso restringido, mantener las áreas de cuidado del paciente bien ventiladas y limpias, habitación compartida, si se requiere para más de un paciente con el

mismo diagnóstico (aislamiento por cohorte), colocar al paciente en un área de aislamiento separada, lejos de otras áreas de atención al paciente, evitar el traslado del paciente fuera del área de aislamiento, si es necesario el movimiento del paciente fuera de su área de aislamiento el paciente deberá usar aislamiento respiratorio.<sup>55</sup>

El uso de equipo de protección personal se tomará según la distancia que se prevé mantener si es menor de 1 metro se deberá usar: protección de mucosas faciales mediante; mascarilla de tipo quirúrgico preformada, preferiblemente no plegable más lentes de bioseguridad, si existe riesgo de salpicaduras o contacto con fluidos corporales uso de bata, delantales y guantes no reutilizables los cuales deben usarse una sola vez y antes de abandonar el aislamiento se depositaron en un recipiente al efecto, los cuales se pueden descartar o esterilizar.<sup>55</sup>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Caracterizar el manejo clínico de los casos de difteria en los pacientes que consultaron el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes Mérida (IAHULA), entre junio del 2016 hasta febrero del 2019.

### **Objetivos específicos**

- Conocer las características demográficas como edad, género y procedencia de la población estudiada.
- Identificar el estado de inmunización mediante las categorías de inmunización completa, parcial o ausencia.
- Determinar la incidencia de casos sospechosos y confirmados de infección por difteria en la población estudiada.
- Señalar las manifestaciones clínicas que fueron frecuentes, así como las complicaciones y el desenlace de la patología estudiada.
- Establecer el tratamiento que fue instaurado en los pacientes con diagnóstico de difteria.

## MARCO METODOLOGICO

### Diseño del estudio

Estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo.

### Población del estudio

No se realizó ningún muestro especializado, tan solo se utilizó el muestreo no probabilístico sistemático. La población estuvo constituida por el número revisado de todas las historias clínicas de los pacientes cuyo diagnóstico base era la presentación clínica sugestiva de infección por *Corynebacterium diphtheriae* en el periodo comprendido entre junio del 2016 hasta mayo del 2019.

### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes de cualquier género con presentación clínica sugestiva de infección por *Corynebacterium diphtheriae*.
- Pacientes que acudieron al servicio de Medicina Interna en las áreas de emergencia y hospitalización del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en el periodo señalado del estudio.

### Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 16 años.
- Sospecha de agentes infecciosos productores de faringitis como estreptococo  $\beta$  - hemotolítico, mononucleosis infecciosa, angina de Vincent o candidiasis oral.
- Sospecha de agentes productores de enfermedades respiratorias cuyo signo clínico es el estridor como el crup viral, absceso retrofaringeo, epiglotitis y anafilaxias.

### **Sistema de variables**

- Demográficas: Edad, género y procedencia.
- Clínicas: Presentación de pseudomembrana y complicaciones como miocarditis, neuritis y nefritis.
- Esquema de inmunización contra difteria.
- Tratamiento: inicio temprano de antibiótico y esquemas del inicio temprano y dosis terapéutica de la antitoxina diftérica.

### **Procedimiento y recolección de la muestra**

Se elaboró una ficha para la recolección de los datos diseñada por el investigador en el que se incluían datos que se obtendrían de las historias clínicas como: edad, sexo, procedencia, presentación clínica, manifestaciones clínicas, fecha de inicio de síntomas, complicaciones, inicio de terapia antibiótica, inicio de antitoxina diftérica y resultado de la prueba del laboratorio de microbiología. Toda revisión de historia clínica que cumpliera con los criterios de inclusión para el estudio fue tomada en cuenta y los datos se almacenaron en el instrumento de recolección de datos (Anexo 1). Dicha recolección se realizó durante los meses de marzo del 2019 hasta mayo 2019. Para conocer el comportamiento y evaluar la naturaleza endémica o epidemiología de los casos de difteria se utilizaron medidas estadísticas tales como la construcción de un canal endémico y la razón endémica. Toda esta información se encuentra en la data registrada por el Departamento de Estadística y Registro de Salud de la Institución.

### **Apoyo institucional**

Sección de Vigilancia Epidemiológica del Departamento de Epidemiología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), Departamento de historias médicas del IAHULA, Unidad de Medicina Interna del IAHULA y Universidad de los Andes.

### **Limitaciones de la investigación**

No se presentaron de ningún orden ya que hubo un registro óptimo de casos con la totalidad de datos necesario en las historias clínicas de los pacientes en el periodo fijado en este estudio.

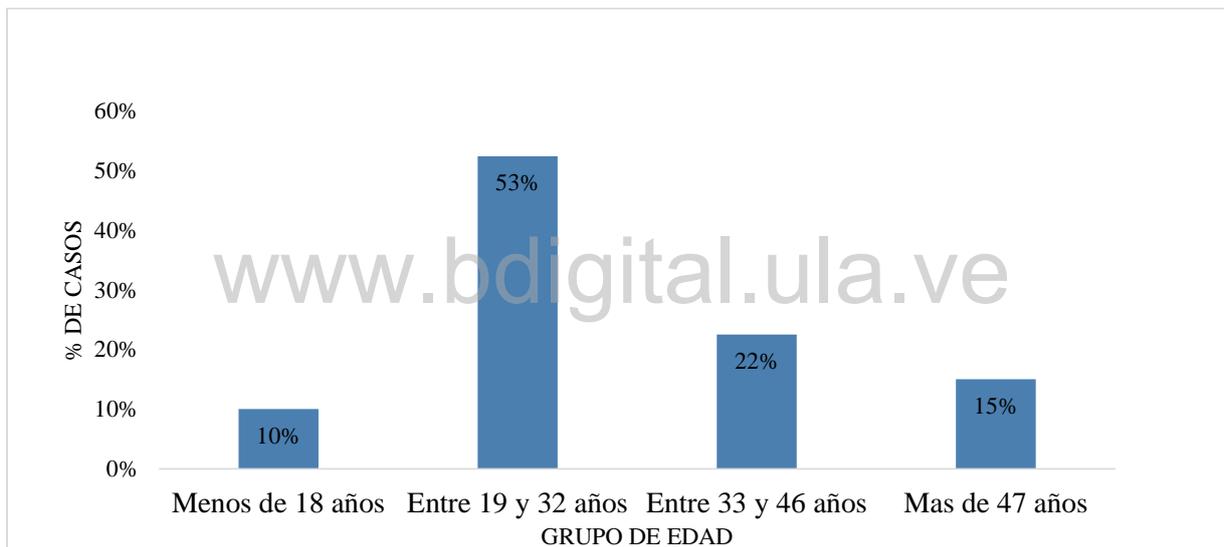
### **Análisis estadístico**

Los resultados de las variables cualitativas se presentaron en medidas de frecuencias mediante graficación. Los datos obtenidos fueron procesados en el SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 22, considerándose los valores estadísticamente significativos cuando den  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La estadística reflejó que se revisaron 40 historias clínicas que residían en el IAHULA. La edad media registrada de los pacientes fue de  $32\pm 14$  años, con un rango de edad entre los 17 a 67 años. En el gráfico Nro. 1 se presentan los grupos etarios hallados en la revisión de las historias donde se observa 21 casos (53%) con edades entre 19 y 32 años; 9 casos (22%) entre 33 y 46 años; 6 casos (15%) con más de 47 años y 4 casos (10%) con menos de 18 años. (Figura 1)

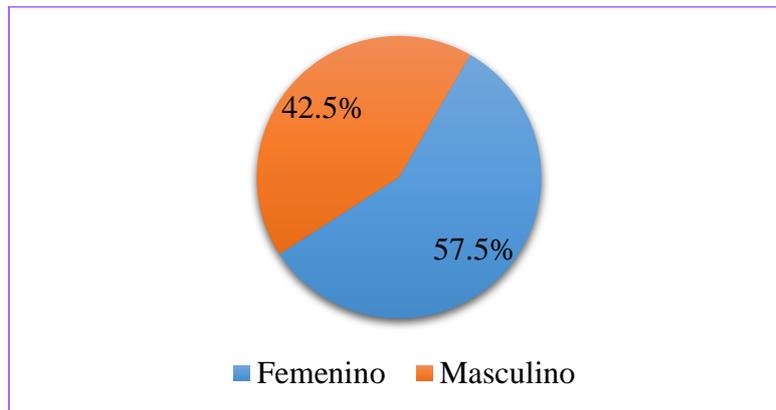
**Figura 1. Distribución de los grupos de edad registrados en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**



Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

Con respecto al géneros encontrados, su distribución fue para el género femenino 23 casos (57.5%) y para el género masculino 17 casos (42.5%). (Figura 2)

**Figura 2. Distribución del género registrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**



Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

En referencia al lugar de procedencia, se encontró que 36 casos (90%) eran del estado Mérida y 4 casos (10%) pertenecían al estado Zulia. (Figura 3)

**Figura 3. Distribución de la procedencia de la entidad regional que fue registrada en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**



Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

Considerando el total de los casos revisados con clínica sospechosa de difteria: 26 de los casos (65%) no contaban con inmunización, 13 casos (33%) tenían inmunización parcial; de los cuales 10 casos (77.5%) indican haber recibido una dosis; 2 casos (14.5%) con 2 dosis y 1 caso (8%) con más de tres dosis. Se observó 8 casos (62%) que aportaron esta información de forma verbal; 4 casos (31%) señalaban que tenían la inmunización, pero no poseían el

comprobante según el registro epidemiológico en la historia clínica y 1 caso (7%) logró mostrar el carnet de vacunación al personal médico al momento de la evaluación clínica. Tan solo 1 caso (2.5%) desconocía su estado de inmunización. (Tabla 2)

**Tabla 2. Estado de inmunización registrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

<b>Inmunización</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sin inmunización (SI)</b>	26	65
<b>Con inmunización incompleta (IC)</b>	13	33
<b>Con inmunización desconocida (ID)</b>	1	2
<b>Con Inmunización completa (ICC)</b>	0	0
<b>Total</b>	40	100

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

Según el registro de los hallazgos clínicos de los casos sospechosos y confirmados, se obtuvo 22 casos (55%): fiebre, amigdalitis, faringitis y presencia de membrana; 11 casos (28%): fiebre, amigdalitis y presencia de membrana; 4 casos (10%): fiebre, amigdalitis, faringitis, laringitis y presencia de membrana; 2 casos (5%): con fiebre y amigdalitis y 1 caso (3%) con solo faringitis, siendo el síntoma más frecuente la fiebre. (Tabla 3)

**Tabla 3. Frecuencia de los signos clínicos registrados en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

<b>Hallazgos Clínicos</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Faringitis</b>	1	3
<b>Fiebre y amigdalitis</b>	2	5
<b>Fiebre, amigdalitis y pseudomembrana</b>	11	28
<b>Fiebre, amigdalitis, faringitis y pseudomembrana</b>	22	55
<b>Fiebre, amigdalitis, faringitis, laringitis y pseudomembrana</b>	4	10
<b>Total</b>	40	100

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

La revisión de las historias arrojó que para confirmar la infección por difteria se realizó por análisis microbiológico en medios de cultivo y a través de la prueba de Elek. En los 40 casos analizados en este estudio, se determinó que solo se tomó muestra de tipo faríngea a 36 casos

(90%) con los siguientes resultados: 22 casos (55%) con resultados negativos, 14 casos (35%) fueron positivos. (Tabla 4).

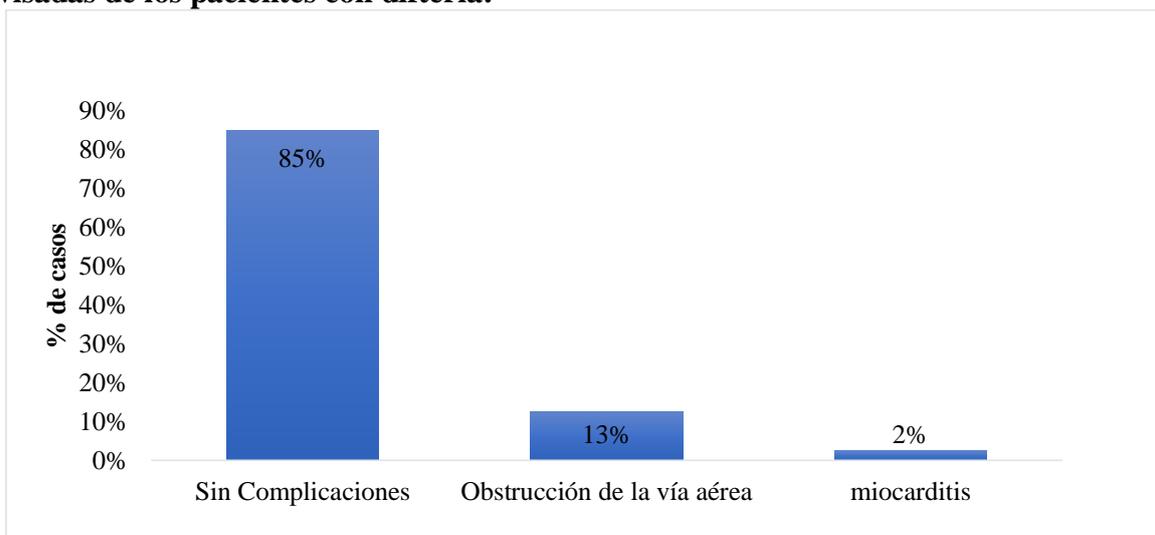
**Tabla 4. Resultados del laboratorio en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

		<b>Resultados del laboratorio</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Toma de Muestra</b>	<b>Faríngea</b>		36	90
	<b>No tiene</b>		4	10
		<b>Total</b>	40	100
<b>Resultado de la prueba</b>	<b>Positivo confirmados</b>		14	35
	<b>Casos descartados por laboratorio</b>		22	55
	<b>Sin muestra</b>		4	10
		<b>Total</b>	40	100

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

Las complicaciones que se observaron durante estudio fueron: 34 casos (85%) no presentaron complicaciones, solo 6 casos (15%) presentaron complicaciones distribuidos de la siguiente forma 5 casos (13%) presentaron obstrucción en la vía aérea y 1 caso (2%) miocarditis. (Figura 4).

**Figura 4. Frecuencias de las complicaciones clínicas halladas en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**



Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

En relación a la morbilidad, todos los casos estudiados que fueron sospechosos de difteria; 40 (100%) fueron hospitalizados, de los cuales 6 (15%) fallecieron. (Tabla 5)

**Tabla 5. Frecuencia de los procedimientos de hospitalización y desenlace de la enfermedad halladas en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

Variable	N	%
<b>Hospitalización</b>	No	0
	Si	40
	Total	40
<b>Condición final</b>	Vida	34
	Fallecimiento	6
	Total	40
		100,00%

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

Los datos relacionados con los casos fallecidos; 3 casos (50%) correspondían a edades entre 19 y 32 años, y 3 casos (50%) entre 33 y 46 años. 5 de los casos que correspondían al grupo de los fallecidos (83%) pertenecían al género femenino. Así mismo, 2 casos (33,3%) recibió monoterapia antibiótica, 2 casos (33,3%) con terapia conjugada (más de un antibiótico) y 2 casos (33,3%) con antitoxina. La dosis de antitoxina que se administró fue de 20000 a 40000

UI. Con respecto a la inmunización de los casos fallecidos solo 1 caso (16 %) recibió una dosis de inmunización, 5 casos (84%) de los no se encontraban inmunizados. (Tabla 6)

**Tabla 6. Relación del fallecimiento con respecto al grupo etario, género y tratamiento encontrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

<b>Condición de fallecimiento</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Grupo Etario</b>	<b>Entre 19 y 32 años</b>	3	50
	<b>Entre 33 y 46 años</b>	3	50
	<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
<b>Género</b>	<b>Femenino</b>	5	83
	<b>Masculino</b>	1	17
	<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
<b>Tratamiento Antibiótico</b>	<b>Monoterapia</b>	0	0
	<b>Terapia conjugada</b>	6	100
	<b>Antitoxina</b>	2	33,3
	<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
<b>Antitoxina Diftérica</b>	<b>Sin especificar dosis</b>	4	67
	<b>20000 – 40000 UI</b>	2	33
	<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
<b>Administración de vacuna</b>	<b>Si</b>	1	16
	<b>No</b>	5	84
	<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

En relación a la terapia antimicrobiana, de los 40 casos (100%) registrados que se consideraban sospechosos de difteria, estos recibieron terapia antibiótica en monoterapia (18 casos - 45%): penicilina cristalina 10 casos (25%), penicilina sódica 6 casos (15%) para cefalosporina de tercera generación 2 casos(5%), macrólidos 1 (3%) y en terapia conjugada (21 casos - 55%: macrólidos más penicilina sódica 6 casos (15%), macrólidos más penicilina benzatínica 4 casos (10%), penicilina cristalinas más macrólidos 3casos (8 %), penicilina cristalina más penicilina benzatínica 3 caso (8%), penicilina sódica más vancomicina 1 caso (3%) y penicilina benzatínica más macrólidos 1 caso (3%), penicilina benzatínica más amoxicilina 1 caso (3%), penicilina sódica más penicilina benzatínica 1 caso

(3%), penicilina sódica más penicilina benzatínica más macrólidos 1 caso (3%) y penicilina cristalina más vancomicina y penicilina benzatínica 1 caso (3%). (Tabla 7)

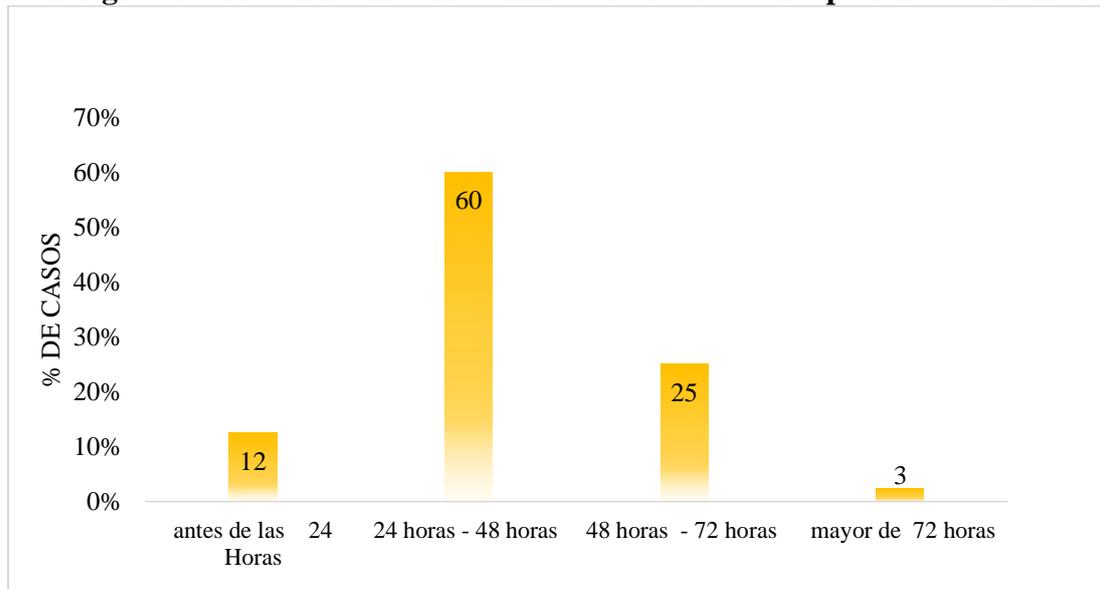
**Tabla 7. Distribución de la frecuencia del tratamiento con antibiótico prescrito en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

<b>Tratamiento antibiótico</b>		
<b>Antibiótico</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Penicilina cristalina</b>	10	25
<b>Penicilina procaínica</b>	6	15
<b>Penicilina procaínica + macrólidos</b>	6	15
<b>Penicilina benzatínica + macrólidos</b>	4	10
<b>Penicilina cristalina + macrólidos</b>	3	8
<b>Penicilina benzatínica + penicilina cristalina</b>	3	8
<b>Cefalosporinas</b>	2	5
<b>Penicilina procaínica + vancomicina</b>	1	3
<b>Macrólidos</b>	1	3
<b>Penicilina benzatínica + amoxicilina</b>	1	3
<b>Penicilina benzatínica + penicilina procaínica</b>	1	3
<b>Penicilina procaínica + penicilina benzatínica + macrólido</b>	1	3
<b>Penicilina cristalina + vancomicina + penicilina benzatínica</b>	1	3
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

En cuanto a la toma de muestra, se midió la frecuencia de toma de la muestra para el diagnóstico microbiológico que en todos los casos fue posterior al inicio del antibiótico. Según el tiempo de la toma de muestra en las primeras 24 horas se le tomó a 5 casos (13%); luego entre las 24 hasta horas hasta las 48 horas se le tomó a 24 casos (60%); entre las 48 horas a las 72 horas se le tomó a 10 casos (25%); y después de las 72 horas se le tomó a 1 caso (3%) (Figura 5).

**Figura 5. Rango de horas en las que se tomaron las muestras para el diagnóstico microbiológico descrito en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**



Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

La frecuencia de aplicación de antitoxina cubrió a un grupo amplio de pacientes, siendo estos en 23 casos (58%) (Tabla 8)

www.bdigital.ula.ve

**Tabla 8. Distribución de la frecuencia general de la aplicación de antitoxina prescrita en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

Aplicación de antitoxina	N	%
<b>Si</b>	23	58
<b>No</b>	17	42
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

La frecuencia de aplicación de antitoxina desde el ingreso a la hospitalización, en el primer día 11 casos (48%), en el segundo día 8 casos (35%), el tercer día 3 casos (12%) y al cuarto día 1 caso (4%). (Tabla 9)

**Tabla 9. Distribución en días de la aplicación de antitoxina desde el día de ingreso hospitalario hallado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

<b>Inicio del tratamiento con antitoxina</b>		
<b>Día</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Primer día</b>	11	48
<b>Segundo día</b>	8	35
<b>Tercer día</b>	3	13
<b>Cuarto día</b>	1	4
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100%</b>

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

La tabla 10 muestra las frecuencias y el tipo de tratamiento que se aplicaron a los pacientes: la administración de antibiótico en base de monoterapia alcanzó los 19 casos (47%); la terapia conjugada se aplicó en 21 casos (53%); el uso de antitoxina llegó a darse en 23 casos (58%).

**Tabla 10. Distribución de la frecuencia por tipo de tratamiento que fue aplicado hallado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

<b>Tratamiento</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Monoterapia</b>	19	47
<b>Terapia conjugada</b>	21	53
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>
<b>antitoxina diftérica</b>	23	58
<b>No administración de antitoxina</b>	17	43
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

Con respecto a la dosis de administración de antitoxina diftérica, fue de 20000 - 40000 UI para 21 casos (91.3%) con una sola dosis; 1 caso (4.35%) con 2 dosis y 1 caso (4.35%) con tres o más dosis. (Tabla 11)

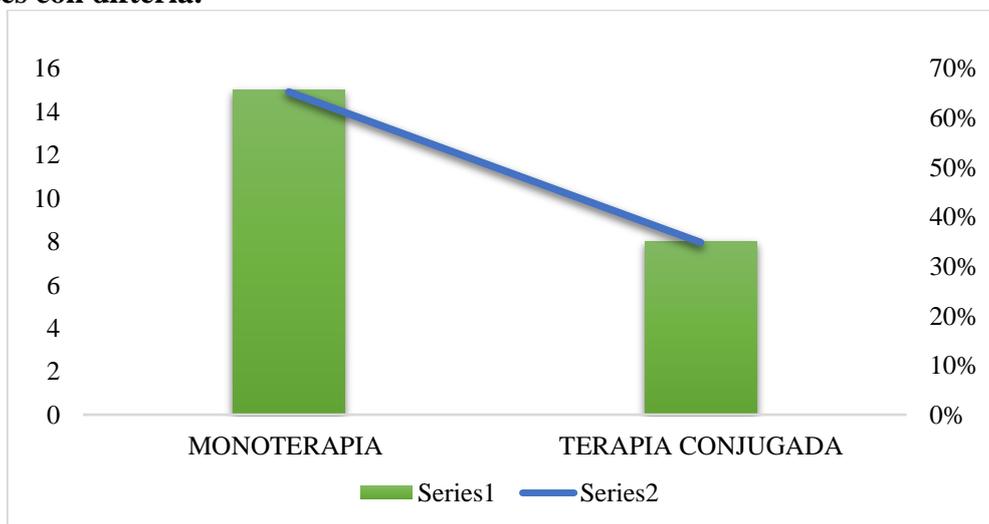
**Tabla 11. Distribución de la frecuencia de administración de antitoxina relacionada al tipo de difteria encontrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**

Unidades de antitoxina administrada	Faríngea			Nasofaríngea			Enfermedad extensa			Enfermedad cutánea		
	1°	2°	3°	1°	2°	3°	1°	2°	3°	1°	2°	3°
20.000 – 40.000	21							1	1			
40.000 – 60.000												
80.000 – 100.000												
20.000 – 40.000												

Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

Finalmente, de los 23 casos (58%) que recibieron antitoxina difteria, la asociación a la antibioticoterapia fue en 15 casos (65%) con tratamiento antibiótico en monoterapia y 8 en casos (35%) en terapia conjugada. (Figura 6)

**Figura 6. Relación de la administración de antitoxina diftérica con respecto a los distintos tipos de tratamiento encontrado en las historias clínicas revisadas de los pacientes con difteria.**



Fuente: Base de datos de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos en el IAHULA, Mérida atendidos en los servicios de medicina interna del 2016 al 2019.

## DISCUSIÓN

Para el momento actual, en Venezuela se consideraba erradicada la difteria desde los años 90. Actualmente por la situación deteriorada en los distintos sistemas del país, se evidencia la deficiencia en la cobertura de inmunizaciones en la edad pediátrica y en población adulta. Se ha observado un aumento en la incidencia de las patologías infectocontagiosas como la tuberculosis, sarampión, malaria y la difteria objeto de esta investigación. Esto ha llevado a que el personal médico de reciente formación no tenga la suficiente experticia clínica para el diagnóstico y manejo de dicha patología.

Los hallazgos encontrados en el presente estudio, en el que se revisaron las historias clínicas de los casos de difteria que se atendieron en el IAHULA durante el periodo comprendido de julio del 2016 hasta mayo del 2019; cuentan con una caracterización epidemiológica en la que los pacientes fueron mayores de 16 años, donde la edad de la mayoría de los casos estudiados se han ubicado en la población de adulto joven como esta descrito por Jain y colaboradores en el 2014,<sup>16</sup> dado que la población frecuentemente afectada es la infancia y adolescencia. En comparación con Meera y Rajarao en el 2013, el grupo de estudio afectado se encontraba en el rango de 20 a 30 años, resultado similar a los datos de este estudio.<sup>14</sup>

En relación con la distribución de la enfermedad según género, las mujeres presentaron mayor frecuencia de la infección respiratoria, lo que coincide con Clerville en el 2014.<sup>18</sup> Tendencia similar encontrada en el estudio nacional realizado por Guillen y colaboradores en el 2018 donde las mujeres fueron las más afectadas.<sup>20</sup>

Con respecto a la procedencia se concluyó que el 90% de los casos eran provenientes del estado Mérida y solo un 10% del estado Zulia, lo que demostró, que el brote de difteria es autóctono.

Al analizar el estado de inmunización en la población estudiada; se encontró que el 65% de la población no había recibido inmunización. Por otro lado, el 33% tenía inmunización

incompleta y solo el 2% desconocía su estado de vacunación. Debido a esta estadística se concluyó que el 100% de la población era susceptible a la enfermedad; lo que refleja fallas severas y serias en el sistema de cobertura nacional de vacunas.<sup>53</sup> Aspectos fisiológicos de la inmunogenética del ser humano tiende a observarse títulos bajos contra la difteria con el pasar de los años; por consiguiente, esto se traduce en mayor susceptibilidad para desarrollar el síndrome clínico.<sup>13</sup> Resultados similares se encontraron en un estudio realizado en la India (2014), donde los casos diftéricos no contaban con la inmunización en un 54% y otro 21% tenían solo inmunización parcial.<sup>17</sup> Otro estudio realizado en Haití (2014) arrojó que el 88% de los casos confirmados para difteria no habían recibido la respectiva inmunización<sup>18</sup>; y comparándolo con la estadística nacional en el estudio de Strauss y Guillen en el 2018, los casos confirmados de difteria en Venezuela, el 77% de los pacientes no habían recibido la vacuna nacional<sup>19</sup>. Esto es un reflejo de la decadencia logística y presupuestaria del sistema nacional de inmunización, representando un riesgo para desarrollar la patología.

Según la publicación de la sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas la difteria es evitable en el siglo 21. Esta sociedad argumenta que la vacuna DPT aplicada en esquema de 3 dosis contiene 30 UI de antígeno contra difteria en comparación con el refuerzo que solo aporta 2 UI, por lo que se argumenta que la inmunidad en los adolescentes y adultos no es altamente protectora debido que los refuerzos (booster) tiene una baja concentración de antígeno diftérico, en este mismo estudio se observó que al aumentar solo la cobertura vacunal mayor de 85% los países desarrollados erradicaron la patología por esta enfermedad.

Todos los casos admitidos con clínica de difteria desde el julio de 2016 hasta el mayo 2019 en el IAHULA fueron de tipo faringoamigdalino (100%) los hallazgos clínicos frecuentes más observados fueron fiebre, amigdalitis, faringitis, laringitis y presencia de membrana, comportamiento semejante al estudio de Meera y Rajara.<sup>14</sup>

De los casos sospechosos para difteria admitidos en IAHULA se confirmaron por pruebas de Elek y cultivo en un total 35% (14 casos), superior en comparación con el estudio de Valinky donde se confirmó solo 15 % de los casos.<sup>13</sup> En relación al estudio realizado en Haití por Clerville, donde el 88% de los casos fueron confirmados hay una diferencia significativamente menor.<sup>18</sup> Siendo el sitio de toma de muestra faríngeo, en el total de la población, la recolección de muestra se realizó en un 60%, entre las 24 a 48 horas después del inicio del tratamiento antibiótico, 25% después de las 72 horas lo que nos podría dar un falso negativo en vista que el tratamiento antibiótico puede negativizar el cultivo.<sup>42</sup> Esta decisión estuvo basada en las medidas de control del paciente, contactos y ambiente inmediato; ya que la enfermedad es altamente transmisible, se necesita aislar el paciente y para tomar esta decisión la sociedad americana de salud pública y la OPS han sugerido que se tome la muestra con un intervalo mayor de 24 horas y no menos de 24 horas después de haber cumplido con el tratamiento; es decir en el 60% de los casos fue una toma de decisión clínica acertada, en el resto de los casos no lo fue producto por la acción del fármaco.<sup>56</sup> Pero el 25% de los casos no aplicaban según la normal nacional para la toma de muestra, ya que uno de los criterios de descarte de muestra viable es la que se toma extemporánea luego de las 72 horas.<sup>57</sup>

El 15% de los casos en estudio presentaron complicaciones por difteria; la más frecuente fue la obstrucción de la vía aérea (13%) seguida por miocarditis (2%), las cuales coinciden con los estudios de Lumio en el 2003 donde el 2% de los casos presentaron miocarditis. Según los autores Jain y Samadani, la complicación respiratoria fue la más frecuente en un 44% seguida miocarditis, y la autora A. Guillen describe que 37.5% de los casos presentaron complicaciones siendo la primera en frecuencia la obstrucción de la vía aérea seguida de miocarditis en un 30%.<sup>18</sup>

La condición final de los pacientes con sospecha de difteria resultó en el 100% de los casos hospitalizados, de los cuales fallecieron 6 con una tasa de letalidad 15%. Al comparar, se corrobora una tasa inferior al estudio del autor Clarville que fue del 31%, y fue superior comparado con Murhekar donde se presentó una tasa de letalidad 2.2%. En contraste a nivel nacional con el estudio que se realizó en Venezuela por Guillen en el 2018 el comportamiento de letalidad de la difteria fue un poco menor dado al 18.8% observado.

La antitoxina diftérica se administró en el 58% de los casos (23 casos), la mayoría recibió dosis para la clasificación difteria leve (20.000 a 40.000UI), al analizar condición final de los fallecidos por difteria se concluyó que, de los 6 casos, solo 2 casos recibieron tratamiento con antitoxina diftérica en una dosis subóptima para el tipo de complicación. Es necesario resaltar que la norma venezolana para el manejo de difteria sugiere que se le debe administrar antitoxina a todo individuo que se sospeche infectado<sup>57</sup>, en este sentido, se observa que no hubo una discriminación en los cuadros clínicos del pacientes, pues no se cubrió a todos los pacientes que fueron admitidos en la institución hospitalaria; todo esto se relaciona con lo descrito entre el momento de administración de la antitoxina y la mortalidad por difteria descrito por Holt y colaboradores.<sup>42</sup>

En este estudio se evidencio que al 58% de los casos se le administró DAT, de los cuales recibieron antitoxina solo 11 casos (58%) recibiendo la dosis en las primeras 24 horas. Teniendo en cuenta que según el manual de normas para el manejo clínico de difteria la administración de la antitoxina diftérica se debe aplicar en dosis única, la protección de la DAT es inversamente proporcional al tiempo de duración de la enfermedad antes de la aplicación.<sup>46</sup> Si bien la normal venezolana para el manejo clínico de la difteria enfatiza que la antitoxina diftérica se debe aplicar en dosis única y esta varía de acuerdo con la severidad del caso<sup>57</sup>, Heymann publica que luego de haber hecho las pruebas de susceptibilidad al paciente

se debe aplicar una dosis diaria de antitoxina por vía intramuscular durante 14 días luego de obtener el estudio bacteriológico.<sup>56</sup>

Al analizar las frecuencias de tratamiento según los esquemas de antibiótico; se usó monoterapia en 19 casos (47%); los más empleados fueron penicilina cristalina 10 casos (25%), penicilina sódica 6 casos (15%) muy similar los resultados al estudio nacional.<sup>20</sup>

Conviene aclarar que un caso tenía la condición fisiológica de gestación, por ende el antibiótico que se usó no fue el de primera línea; se utilizó cefalosporinas de tercera generación (cefotaxime) en discordancia al manual de normal para el manejo clínico de difteria,<sup>55</sup> esta paciente fue ingresada con el diagnóstico de miocarditis periparto.

El uso de la antibioticoterapia conjugada difiere al estudio de Guillen 2018<sup>18</sup>, en el presente estudio se usaron múltiples esquemas; hasta de tres antibióticos sobre todo en los pacientes que presentaron complicaciones, según el manual de normas para el manejo de la difteria se realiza en monoterapia con penicilina cristalina, si presenta alergia a las penicilinas se recomienda macrólidos o lincosamidas (clindamicina).

## CONCLUSIONES

- Se revisaron 40 historias clínicas de casos registrados de difteria en el periodo de estudio en el IAHULA. La edad media registrada de los pacientes fue de  $32\pm 14$  años, con un rango de edad entre los 17 a 67 años. El género femenino representó el 57.5% de los casos y el género masculino el 42.5%.
- El 90% de los casos procedían del estado Mérida y el 10% pertenecían al estado Zulia. El 65% de los casos no contaban con inmunización; el 33% contaban con inmunización parcial; de los cuales su 77.5% indicaron haber recibido una dosis; 2 casos (14.5%) con 2 dosis y 1 caso (8%) con más de tres dosis y el 2.5% desconocía su estado de inmunización.
- El 55% de los casos reportaron los siguientes hallazgos clínicos: fiebre, amigdalitis, faringitis y pseudomembrana. El 85% de los casos no presentaron complicaciones; solo el 15% las presentaron: 13% obstrucción en la vía aérea y el 2% miocarditis.
- De los 40 casos analizados en este estudio, se tomó muestra de tipo faríngea a 36 casos (90%) con los siguientes resultados: 22 casos (55%) negativos, 14 casos (35%) positivos. El 100% de los casos fueron hospitalizados, de los cuales el 15% fallecieron.
- El 100% de los casos registrados recibieron monoterapia con antibiótico. Sin embargo, solo el 25% de los casos recibió el de elección: penicilina cristalina.
- En el 60% de los casos se tomó muestra para el análisis microbiológico entre las 24 y 72 horas. En el 48% de los casos se aplicó la antitoxina en el primer día de hospitalización.
- En el 47% de los casos se utilizó la monoterapia antibiótica y en el 58% se utilizó la antitoxina diftérica. Así mismo, en el 91,2% de los casos se aplicó solo 1 dosis de antitoxina.

## RECOMENDACIONES

1. El Instituto Autónomo Hospital universitario de los Andes (IAHULA) debe implementar estrategias de formación continua y actualizada para el personal de salud, como protocolo, diagnóstico temprano, atención y manejo adecuado de los pacientes infectados y contactos.
2. El IHULA debe implementar estrategias de aislamiento adecuados para estos pacientes, capacitar al personal de salud en el uso de medidas de bioseguridad.
3. Implementar estrategias por parte ministerio de salud del poder popular para incrementar las tasas de cobertura vacunal mayor del 85% en niños y adultos para erradicación de la enfermedad.
4. El IHULA y la red ambulatoria requiere realizar inmunizaciones de susceptibles
5. El IHULA debe implementar reporte obligatorio de dicha patología en las primeras 24 horas.
6. Se debe implementar por entes gubernamentales a nivel del estado Mérida estrategias para erradicación de portadores asintomáticos.
7. Los entes gubernamentales deben realizar campañas de prevención de dicha enfermedad para la población en riesgo.
8. A nivel nacional y mundial implementar los esquemas de vacunación en la edad adulta en vista que el toxoide diftérico solo aporta 2 UI de antígeno contra la toxina diftérica en comparación con DPT 30 UI la cual confiere inmunidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Funke G, Bernard K. Coryneform gram-positive rods. En: Murray PA y cols. (eds.) Manual of clinical microbiology. Washington, DC: ASM Press, 2003: 472-501.
2. Matsuyama R, Akhmetzhanov A, Endo A, Lee H, Yamaguchi T, Tsuzuki S, et al. Uncertainty and sensitivity analysis of the basic reproduction number of diphtheria: A case study of a Rohingya refugee camp in Bangladesh. PeerJ, 2017, 6:e4583;
3. Markina S, Maksimova N, Vitek C, Bogatyreva E, Monisov A. Diphtheria in the Russian Federation in the 1990s. Journal of Infectious Diseases 2000; 181(SUPPL. 1): S27-S34.
4. Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era. Journal of Infectious Diseases 2000; 181(Suppl 1): 52-59.
5. Galazka A. Implications of the diphtheria epidemic in the Former Soviet Union for immunization programs. Journal of Infectious Diseases 2000; 181 Suppl 1: S244-248.
6. Boletín epidemiológico, dirección regional Junin. SIS 04/EPI 12 años 2016, 2017, 2018. DVE/Coordinación de Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela.
7. Actualización Epidemiología de la Difteria, Difteria en las Américas -Resumen de la situación. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, 28 de febrero del 2018. Doi:<https://www.paho.org/hq/index.php.difteria-29-de-agosto-de-2018-difteria-actualizacion-epidemiologica>.
8. Carrizo J, Betancourt A, Isaguirre J. Esquema de Inmunización para niños y adolescente de Venezuela. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría; 2017 Vol. 80 (1): 34-40.

9. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2003. Disponible en: [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/).
10. Galazka A, Robertson S, Oblapenko G. Resurgencia de la difteria. *Eur J Epidemiol* 1995; 11:95.
11. Lumio J. Academic disserta University of Tampere, Medical School. Studies on the Epidemiology and Clinical Characteristics of Diphtheria during the Russian Epidemic of the 1990s. Estudio epidemiológico y de las características clínicas de la difteria, en la epidemia rusa en 1990. Tampere on S 26th.2003, at o'clock. TAJU.
12. Valinsky L, Simhoni S, Bassal R, et al. Prevalencia y correlación de niveles de anticuerpos antitoxina diftérica en población pediátrica y adulta de Israel. *Clinical Microbiology and Infection* (2006) 12: 968-973.
13. Meera M, Rajarao M. Diphtheria in Andhra Pradesh a clinical epidemiological study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014; 19: 74-78.
14. Gram L, Soremekun S, Diez A, et al. Determinantes socioeconómicos e inequidades en la cobertura y puntualidad de la inmunización infantil temprana en zonas rurales de Ghana. *Tropical Medicine and International Health*.(2014) 19: 802-811.
15. Jain A, Samdani S, Meea V, et Al. Diphtheria: It is still prevalent!!!. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2016. 86:68-71
16. Murhekar M, et al. Epidemiología de la difteria en la India, 1996-2016: implicaciones para la prevención y el control. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* (2017).97:313-318.
17. Clerville J. Brote de difteria en Haití 2014 al 2017: de un perfil epidemiológico y análisis de tendencias de la tasa de mortalidad de casos. *Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas*. 2018. 73: 274-275.

18. Straus R, Guillen A, et al. Epidemiología clínica y molecular de la epidemia de difteria venezolana actual. Una experiencia hospitalaria. Revista internacional de enfermedades infecciosas.2019; 79 (1): 126.
19. Guillén A, Navas T, et al. Difteria en Venezuela: análisis de las manifestaciones clínicas y evolución de una serie de casos. Boletín venezolano de infectología.2019; 30(1): 10-16.
20. Schreiber W, Mathys F. Historia de las enfermedades Infecciosas. Ed. Roche. Basilea. Suiza.1987. 175-179.
21. Patrizio P, Bellino S, Prestinaci F, et al. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900–2015. An Vaccine 2018, 36 (11), 1435-1443.
22. Pons A. Patología y Clínica Médicas. Tomo VI. Enfermedades Infecciosas. Ed. Salvat. Barcelona. España. 1952. 316-331.
23. Laín P. Historia Universal de la Medicina. Ed. Salvat. Madrid. España. 1975. Tomo III p 32, Tomo IV p 37.
24. García E. Historia de la Medicina en España. Ed. Reus. Madrid. España. 1921. 53, 244-254.
25. Bishai W. Harrison principios de medicina interna. Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias. 19° edición. Vol: 2. Pag 977-981. Mc Graw Hill educación 2016.
26. Guaraldi A, Hirata R, Azevedo V. Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans and Corynebacterium pseudotuberculosis, General Aspects. In: Burkovski A, editor. Corynebacterium diphtheriae and Related Toxigenic Species: Genomics, Pathogenicity and Applications. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p.15-37.

27. Academy of Pediatrics: Diphtheria. In: Kimberlin DW, ed: Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:319-23.
28. Florida Department of Health: Diphtheria: guide to surveillance and investigation. Florida Department of Health website. Updated June 22, 2012. Accessed November 29, 2018. [http://www.floridahealth.gov/diseases-and-conditions/disease-reporting-and-management/diseasereporting-and-surveillance/\\_documents/gsi-diphtheria.pdf](http://www.floridahealth.gov/diseases-and-conditions/disease-reporting-and-management/diseasereporting-and-surveillance/_documents/gsi-diphtheria.pdf).
29. Roland W. Sutter. Golman y Cecil tratado de medicina interna. Difteria y Otras infecciones causadas por corinebacterias. 25 edición. Pag 1916-1918. Elsevier España 2017.
30. CDC. Diphtheria: For Clinicians. CDC website. Updated January 15, 2016. Accessed November 29, 2018. <http://www.cdc.gov/diphtheria/clinicians.html>.
31. CDC. Diphtheria. In: Hamborsky J et al, eds: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015:107-18.
32. Quick M, et al. Risk factors for diphtheria: a prospective case-control study in the Republic of Georgia, 1995-1996. J Infect Dis. 2000 181 Suppl 1:S121-9.
33. Moore L, et al. Corynebacterium ulcerans cutaneous diphtheria. Lancet Infect Dis. 2015. 15(9):1100-7.
34. Dung N, et al. Treatment of severe diphtheritic myocarditis by temporary insertion of a cardiac pacemaker. 2002 Clin Infect Dis. 35(11):1425-9.
35. Dobie R, Tobey D. Clinical features of diphtheria in the respiratory tract. JAMA 1979; 242:2197.
36. Dobie R, Tobey D. Clinical features of diphtheria in the respiratory tract. JAMA 1979; 242:2197.

37. Kadirova R, Kartoglu H, Strebel P. Características clínicas y manejo de 676 casos de difteria hospitalizados, Republica Kirguisa, 1995. *J Infect Dis* 2000; 181 Supple 1: S110.
38. Efstratiou A, George R. Laboratory guidelines for the diagnosis of infections caused by *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans* Health Protection Agency Guidelines. *Communicable Disease and Public Health* 1999. Vol 2 n° 4. DOI:[http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1197637081250](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1197637081250)
39. Partha PD, et al. Recent Outbreaks of Diphtheria in Dibrugarh District, Assam, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 Jul, Vol-10(7): DR01-DR03.
40. Sing A. Rapid detection and molecular differentiation of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains by Light Cycler PCR. *J Clin Microbiol*. 2011 49(7):2485-9.
41. Partha P, et al. Recent Outbreaks of Diphtheria in Dibrugarh District, Assam, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 Jul, Vol-10(7): DR01-DR03.
42. Stevens D, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 59(2):10-52.
43. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. 12th Ed. 2012.
44. Chambers C: *Corynebacterium diphtheriae*. In: Gilbert DN et al, eds: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Web Edition. Updated May 17, 2017. Accessed March 6, 2018. <http://webedition.sanfordguide.com/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/c.-diphtheriae?searchterm=diphtheria>

45. Tiwari T. Use of diphtheria antitoxin (DAT) for suspected diphtheria cases. CDC website. Updated September 21, 2016. Accessed November 29, 2018. <http://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf>
46. World Health Organization. Review of evidence on vaccine effectiveness and immunogenicity to assess the duration of protection  $\geq 10$  years after the last booster dose. April 2017 doi [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/2\\_Review\\_Diphtheria\\_results\\_April2017\\_final\\_clean.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/2_Review_Diphtheria_results_April2017_final_clean.pdf?ua=1).
47. Lumio J, Ölander R, Groundstroem K. Difteria severa en 3 casos de finlandeses, con niveles bajos de anticuerpos antitoxinas. *Revista Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas*, 2001; 20: 705-710.
48. Ipsen J. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. *J Immunol*. 1946. 54:325-347.
49. Björkholm B, Böttiger M, Christensen B, et al. Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholics. *Scand J Infect Dis*. 1986. 18:235-239.
50. Danilova E, Jenum P, Skogen V, et al. Antidiphtheria antibody responses in patients and carriers of *Corynebacterium diphtheriae* in the Arkangelsk region of Russia. *Clin Vaccine Immunol*. 2006. 13:627-632.
51. Oluabunwo C, Perevoscikovs J, Griskevica A, et al. Respiratory diphtheria among highly vaccinated military trainees in Latvia: improved protection from DT compared with Td booster vaccination. *Scand J Infect Dis*. 2005. 37:813-820.
52. WHO diphtheria vaccine: WHO position paper, August 2017 recommendations vaccine 26(2018) 199-201.

53. Ministerio de Salud y Asistencia Social. Guía de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedades del P.A.I. Caracas.1990.
54. República Bolivariana de Venezuela Ministerio del Poder Popular para la Salud 2018. Manual de normas para el manejo clínico epidemiológico de la difteria. 57-69.
55. Holt E, McIntosh R, Barnett H. Difteria. Pediatría. México. 1965. Unión Gráfica.
56. Heymann D. El control de las enfermedades transmisibles. (19 ed). Informe oficial estadounidense de Salud Pública. Publicación científica y técnica N° 635. p157.
57. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Manual de normas para el manejo clínico epidemiológico de la difteria. Programa de inmunizaciones. 2018.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**ANEXO 1. Instrumento de recolección de datos para caracterización de la difteria en  
pacientes que consultan al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes  
Mérida en el periodo de junio del 2016 hasta febrero 2019.**

DATOS GENERALES									
NOMBRE:									
EDAD:		SEXO:		FEMENINO:		CEDULA:			
				MASCULINO:					
PAIS:		ESTADO:		MUNICIPIO:		PARROQUIA:			
FECHA DE NACIMIENTO:			NACIONALIDAD:			OCUPACION:			
NEXO EPIDEMIOLOGICO									
CASO SOSPECHOSO:					CASO COFIRMADO:				
FECHA INICIO SINTOMAS:					FECHA DE CONSULTA:				
CLASIFICACION DE CASO INICIAL				PROBABLE:		CONFIRMACION POR LABORATORIO:			
				SOSPECHOSO:		CONFIRMACION CLINICA:			
VACUNA DIFTERIA			DOSIS DE VACUNA DIFTERICA						
SI:	NO:	NINGUNA:	UNA:	DOS:	TRES:	CUATRO:	CINCO:		
DATOS CLINICOS									
FIEBRE:			AMIGDALITIS			FARINGITIS			
SI:	NO:	DESCONOCIDO	SI:	NO:	DESCONOCIDO	SI:	NO:	DESCONOCIDO	
PRESENCIA DE PSEUDOMEMBRANA					LARINGITIS				
SI:	NO:	DESCONOCIDO:	SI:	NO:	DESCONOCIDO:				
COMPLICACIONES			SI:	NO	DESCONOCIDO				
TIPOS DE COMPLICACIONES									
NEUROLOGICA		CARDIACA		RENAL		TRAQUEOSTOMIA		OTRA	
DATOS DE LABORATORIO									
DIA DE TOMA DE MUESTRA:									
TIPO DE MUESTRA			FARINGEA:			NASAL:			
RESULTADO:			POSTIVO:			NEGATIVO:			
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO									
FECHA DE INICIO ANTIBIOTICOTERAPIA									
ERITROMICINA:					PENICILIANA CRISTALINA O SODICA:				
AZITROMICINA:					PENICILINA BENZATINICA:				
OTRA:									
ANTITOXINA DIFTERICA									
SI:			NO:			FECHA DOSIS:			
DOSIS:		20,000-40,000 UI			80,000 -120,000				
		40,000-60,000 UI			N° DOSIS:				
PRESENTO REACCION A LA ANTITOXINA:			SI:	NO:	CUAL:				
SOSPECHA SIN CONFIRMACION:			SI:			NO:			
			RAZON POR LA CUAL NO SE CONFIRMO EL DIAGNOSTICO:						

## Anexo 2. Definiciones estandarizadas.

- **Brote:** caso de difteria confirmado por laboratorio será considerado como brote y requiere medidas inmediatas de control, según los diferentes factores.
- **Definición de casos:**
  - **Caso sospechoso:** paciente que presenta enfermedad del tracto respiratorio caracterizado por nasofaringitis, faringitis, amigdalitis o laringitis y presencia de pseudomembrana adherente en las amígdalas, faringe, laringe y nariz.
  - **Caso confirmado por laboratorio:** es un caso sospechoso en el que independientemente los síntomas, se ha aislado por cultivo *Corynebacterium spp* o se ha demostrado la producción de toxina o tiene resultado positivo de prueba de reacción de cadena de polimerasa.
  - **Caso confirmado por nexo epidemiológico:** un caso sospechoso que en los 14 días previos al inicio de los síntomas ha tenido contacto respiratorio o físico con un caso confirmado por laboratorio.
  - **Caso confirmado por clínica:** cumple con la definición de caso sospechoso, pero no se demostró asociación epidemiológica con caso confirmado, no se tomó muestra para la investigación bacteriológica.
  - **Caso descartado por laboratorio:** caso sospechoso al que se le tomó, se conservó y se procesó en forma adecuada una muestra para el diagnóstico por laboratorio y el resultado fue negativo.

- **Caso índice:** es el primer caso entre varios de naturaleza similar y epidemiológicamente relacionado. El caso índice es muchas veces identificado como fuente de contaminación o infección.
- **Contacto:** incluye miembros de la familia de un caso sospechoso que habitan en una misma casa; amigos, parientes y cuidadores que visitan la casa regularmente; contactos sexuales; compañeros de clases, en casos de estudiantes, o de trabajo que comparten el mismo espacio laboral, incluyendo al personal de salud sin medidas de protección.

Fuente: Manual de normas para el Manejo Clínico epidemiológico de la difteria. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud 2018.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Anexo 2. Terapia antibiótica para difteria grave en adulto y niños hospitalizados.**

<b>Primera elección – dosis</b>		
<b>Penicilina cristalina</b>	Niños	100.000 - 200.000 UI / kg / día IV cada 4 horas hasta la estabilización del paciente
	Adultos	100.000 - 200.000 UI / kg / día IV cada 4 horas hasta la estabilización del paciente
<b>Terapia posestabilización del paciente</b>		
<b>Penicilina procaínica</b>	Niños	25.000 a 50.000 UI / kg / día IM cada 12 horas hasta completar 14 días. Dosis máxima: 2 g.
	Adultos	800.000 UI IM cada 12 horas hasta completar 14 días
<b>Alternativas (alergia a las penicilinas) para niños o adultos</b>		
<b>Clindamicina</b>	40 mg / kg / día total, IV, fraccionada a cada 6 horas (máximo 2.4 g / día)	
<b>Azitromicina</b>	10 mg / kg / día, VO o IV 1 vez al día. Duración: 7 días	
<b>Eritromicina*</b>	40-50 mg / kg / día, VO máximo: 2 g / día, administrar en dosis de 10-15 mg / kg cada 6 horas, máximo 500 mg por dosis. Duración: 14 días.	

(\*) El estolato de eritromicina está contraindicado durante el embarazo debido a la hepatotoxicidad relacionada con los fármacos; sólo debe utilizarse eritromicina base o etilsuccinato de eritromicina.

Fuente: Manual de normas para el Manejo Clínico epidemiológico de la difteria. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud 2018.

**Anexo 4. Terapia antibiótica para difteria leves en adulto y niños manejo ambulatorio.**

<b>Penicilina V (oral) *</b>	Niños	Para todas las personas: 50 mg / kg / día, administrar en dosis divididas en 10-15 mg / kg / dosis administradas cada 6 horas. Máximo: 500 mg por dosis. Duración: 14 días.
	Adultos	
<b>Azitromicina (oral)</b>	Niños	10-12 mg / kg una dosis diaria. Máximo: 500 mg / día. Duración: 5 días
	Adultos	500 mg diario. Duración: 5 días
<b>Claritromicina (oral)</b>	Niños	15 mg / kg / día. Máximo: 500mg / día, cada 12 horas. Duración: 14 días.
	Adultos	500 mg cada 12 horas. Duración: 14 días
<b>Eritromicina** (oral)</b>	Niños	40-50 mg / kg / día. Máximo: 2 g / día, administrar cada 6 horas. Máximo 500 mg por dosis. Duración: 14 días.
	Adultos	

(\*) En caso de no estar disponible, se pueden considerar las siguientes alternativas:

sultamicilina (100-200 mg / kg) o amoxicilina clavulanato (80-100 mg / kg), ambos por 14 días.

(\*\*) El estolato de eritromicina está contraindicado durante el embarazo debido a la hepatotoxicidad relacionada con los fármacos; sólo debe utilizarse eritromicina base o etilsuccinato de eritromicina.

Fuente: Manual de normas para el Manejo Clínico epidemiológico de la difteria. República

Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud 2018.

### Anexo 5. Dosis de antitoxina diftérica en niños y adultos.

Gravedad de la enfermedad	Dosis (unidades)
Localización faríngea o laringea con una duración de 48 horas o menos	20.000 a 40.000
Localizaciones nasofaríngeas	40.000 a 60.000
Enfermedad extensa con una duración de tres días o más, o con tumefacción difusa del cuello	80.000 a 100.000
Difteria cutánea (no existe consenso en cuanto a la utilidad de la ATD contra la difteria cutánea)	20.000 a 40.000

Fuente: Manual de normas para el Manejo Clínico epidemiológico de la difteria. República

Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud 2018.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Anexo 6. Protocolo de desensibilización por tiempo de administración y dosis.**

<b>Tiempo</b>	<b>Dosis</b>
<b>Tiempo 0</b>	Aplicar subcutáneamente 0,05 cc de una dilución de 1 cc de ATD en 20 cc de solución salina
<b>A los 15 minutos</b>	Continuar con la aplicación subcutánea de 0,05 cc de una dilución de 1 ml de ATD en 10 cc de solución salina
<b>A los 30 minutos</b>	Seguir con la aplicación subcutánea de 0,05 cc de una dilución de 1 cc de ATD en 5 cc de solución salina
<b>A los 45 minutos</b>	Aplicar vía subcutánea 0,05 cc de ATD
<b>A los 60 minutos</b>	Aplicar vía subcutánea 0,1 cc de ATD
<b>A los 75 minutos</b>	Aplicar vía endovenosa 0,1 cc de ATD
<b>A los 90 minutos</b>	Aplicar el resto de la dosis vía endovenosa

www.bdigital.ula.ve

Fuente: Manual de normas para el Manejo Clínico epidemiológico de la difteria. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud 2018.

**Anexo 7. Antibióticos de elección para quimioprofilaxis de contactos**

Medicamento	Dosis
Penicilina benzatínica (intramuscular)	Personas < 23 kg: 600.000 UI / IM, dosis única
	Personas >=23 kg: 1.200.000 UI / IM, dosis única
Eritromicina (Oral)	Niños: 40-50 mg / kg / día. Dividida en 4 dosis. Duración: 7 días
	Adultos: 1 g / día. Dividida en 4 dosis. Duración: 7 días
Azitromicina (Oral)	Niños: 10-12 mg / kg una dosis diaria. Máximo: 500 mg / día. Duración: 5 días
	Adultos: 500 mg una vez al día. Duración: 5 días

Fuente: Manual de normas para el Manejo Clínico epidemiológico de la difteria. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud 2018.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)