

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

**CARACTERISTICAS CLINICAS RELACIONADAS CON EVOLUCION
TORPIDA DE LOS PACIENTES CON DIFTERIA INGRESADOS EN EL IAHULA
EN EL PERIODO MARZO 2017- AGOSTO 2018.**

Autora: Raída Hidalgo.

Tutora: Dra. Mary C. Morales.

Dra. Nilce Salgar.

Mérida, Agosto, 2018.

**CARACTERISTICAS CLINICAS RELACIONADAS CON EVOLUCION
TORPIDA DE LOS PACIENTES CON DIFTERIA INGRESADOS EN EL IAHULA
EN EL PERIODO MARZO 2017- AGOSTO 2018.**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR RAIDIA MILAGROS HIDALGO BRICEÑO. CI: 20.414.653, 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 PUERICULTURA Y PEDIATRÍA.

Autora

Raída Milagros Hidalgo Briceño. Residente de Tercer año del postgrado de Puericultura y Pediatría. Universidad de los Andes.

Dra. Mary C. Morales, Médico Cirujano, Pediatra Puericultor, Pediatra Intensivista. Profesora de Categoría Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Jefe de servicio de Emergencia Pediátrica. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Dra. Nilce Salgar, Médico Cirujano, Pediatra Puericultor, Pediatra Intensivista. Profesora de Categoría, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Adjunto del servicio de Emergencia Pediátrica. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

A Dios, primeramente, por permitirme llegar al final de este camino que decide emprender hace 3 años, y que hoy, un día que vi muy lejano se convierte en realidad y sin duda alguna, el momento más especial de mi vida.

A mis Padres, por haberme dado la vida, quienes estuvieron conmigo apoyándome en este largo recorrido, por apoyarme en cada decisión que tomaba y darme las fuerzas para seguir adelante.

A mis Hermanos, que de una u otra forma estuvieron conmigo aportando su granito de arena.

A mi Esposo, persona incondicional, amorosa, emprendedora, quien estuvo conmigo durante todo este recorrido, en la buenas, y en las no tan buenas. Quien día a día me impulsaba a seguir adelante, y demostrarme de que nada es imposible en este mundo, que todo sacrificio tiene su recompensa.

A mi Hijo Juan Diego, por llegar a mi Vida e inspirarme día a día a seguir adelante y motivarme aún más en todo lo que hago. Te Amo.

A mis Amigos Nosocomiales, quienes se convirtieron en mis Hermanos, gracias por el cariño, compañía, y estar de la mano conmigo siempre y no abandonarme en los momentos más difíciles.

A la Nonita y Yolyito (Sonia y Orlando) por la ayuda incondicional que me prestaron con mi Hijo, quienes se convirtieron personas especiales en mi vida. Gracias.

A mi prima Taivi, por acompañarme en el final de este recorrido.

DEDICATORIA

A mi Hijo Juan Diego, mi razón de ser, mi motivo, este logro es por Ti y para Ti. Quiero que siempre estés orgulloso de mí, sigas mis pasos y luches día a día por salir adelante siempre de la mano de Dios y de todos los que te amamos.

A mis padres, Mi Esposo, sin ustedes no sería quien soy. Este Triunfo es de ustedes.

A toda mi familia, amigos, este triunfo no es solo mío, es de todos ustedes que siempre han confiado y siguen creyendo en mí.

www.bdigital.ula.ve

INDICE DE CONTENIDO

	Págs.
LISTA DE TABLAS	VII
LISTA DE GRAFICOS	VIII
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	7
General	7
Específicos	7
MATERIALES Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	31
RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
ANEXO	36
1- Ficha de Recolección de Datos	37

LISTA DE TABLAS

Nº	Título de la Tabla	pp.
1	Variables demográficas según mortalidad en la población del estudio	12
2	Procedencia por Distrito Sanitario de la población del estudio	13
3	Grado de Instrucción según mortalidad en la población del estudio	14
4	Estado de vacunación según mortalidad en la población total del estudio	15
5	Estado de vacunación según mortalidad en la población infantil del estudio	17
6	Estado de vacunación según mortalidad en la población adulta del estudio	18
7	Estado nutricional según mortalidad de la población del estudio	19
8	Variables socio-económicas según mortalidad en la población de estudio	20
9	Adecuación del tratamiento ambulatorio recibido por mortalidad de los pacientes con difteria.	21
10	Antibiótico administrado en el IAHULA según mortalidad en la población de estudio	24
11	Soporte ventilatorio administrado en el IAHULA según mortalidad en la población de estudio	26

LISTA DE GRAFICOS

Nº	Título del Gráfico	pp.
1	Incidencia y mortalidad por Difteria en el IAHULA entre marzo 2017 y Agosto 2018.	10
2	Mortalidad según signos clínicos previos al ingreso al IAHULA	22
3	Mortalidad según signos clínicos presentes al ingreso al IAHULA	23
4	Mortalidad según número de dosis de antitoxina diftérica administrada.	25
5	Mortalidad según confirmación de casos de difteria en la población del estudio.	27

www.bdigital.ula.ve

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

**CARACTERISTICAS CLINICAS RELACIONADAS CON EVOLUCION
TORPIDA DE LOS PACIENTES CON DIFTERIA INGRESADOS EN EL IAHULA
EN EL PERIODO MARZO 2017- AGOSTO 2018**

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas representan el motivo más frecuente de ingreso a los centros asistenciales. Por lo que se realizó un estudio serie de casos, descriptivo, transversal, en pacientes de todas las edades, ingresados con diagnóstico de Difteria en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes durante el 2017-2018. Se realizó muestreo intencional sujeto a criterios de inclusión y exclusión con periodo determinado de recolección de datos. Se tomó en cuenta información personal, antecedentes epidemiológicos, tratamiento médico general, tratamiento de la disfunción respiratoria y complicaciones. La muestra quedó conformada por 61 pacientes, la mayoría de los casos, procedían del distrito metropolitano del estado Mérida. La edad promedio del grupo fue de 21,5. La mediana de edad para los sobrevivientes fue de 22,3 años, para los que fallecieron fue de 17,4 años ($p=0,361$). El 41% eran pacientes pediátricos ($n=25$); grupo donde la mortalidad fue del 24% ($n=6$) respecto a la de la población adulta con 11% ($n=4$), la mayoría fueron de procedencia rural. Los factores condicionantes para esta infección fueron el nivel socioeconómico Graffar IV ($p=0,010$), ausencia de servicios básicos ($p=0,032$), entre los factores protectores la presencia de servicios básicos e inmunizaciones en la población pediátrica. Los signos clínicos más frecuentes al ingreso fueron la presencia de membrana faríngea (93,4%, $n=57$), dolor de cuello (47,5%, $n=29$), cuello de toro y fiebre con igual número de casos ($n=15$; 24,6%).

Palabras Claves: Difteria, *Corynebacterium diphtheriae*, epidemiología, Inmunización, hacinamiento, falla multiorganica.

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

**CLINICAL CHARACTERISTICS RELATED TO TORPIDA EVOLUTION OF
PATIENTS WITH DIPHTHERIA ENTERED IN THE IAHULA IN THE PERIOD
MARCH 2017- AUGUST 2018**

ABSTRACT

Infectious diseases represent the most frequent reason for admission to health centers. Therefore, a case series study was carried out, descriptive, transversal. in patients of all ages, admitted with a diagnosis of diphtheria at the Autonomous University Hospital of Los Andes during 2017-2018. Intentional sampling was carried out subject to inclusion and exclusion criteria with a determined period of data collection. Personal information, epidemiological background, general medical treatment, treatment of respiratory dysfunction and complications were taken into account. The sample consisted of 61 patients, most of them from the metropolitan district of Merida state. The average age of the group was 21.5. The median age for the survivors was 22.3 years, for those who died was 17.4 years ($p = 0.361$). 41% were pediatric patients ($n = 25$); group where mortality was 24% ($n = 6$) with respect to that of the adult population with 11% ($n = 4$), the majority were of rural origin. The determining factors for this infection were the Graffar IV socioeconomic level ($p = 0.010$), absence of basic services ($p = 0.032$), among the protective factors the presence of basic services and immunizations in the pediatric population. The most frequent clinical signs at admission were the presence of pharyngeal membrane (93.4%, $n = 57$), neck pain (47.5%, $n = 29$), bull neck and fever with the same number of cases ($n = 15$, 24.6%).

Key Words: Diphtheria, *Corynebacterium diphtheriae*, epidemiology, Immunization, overcrowding, multi-organ failure.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, la difteria, que produce brotes devastadores, ha sido una de las enfermedades infantiles más temidas. Durante la gran epidemia de difteria que tuvo lugar en Europa y Estados Unidos en la década de 1880, se alcanzaron tasas de letalidad de hasta el 50%, en algunas zonas. Durante la primera guerra mundial, las tasas de mortalidad habían disminuido en Europa alrededor del 15%, debido principalmente al tratamiento común con antitoxinas. También durante la segunda guerra mundial asolaron a Europa epidemias de difteria que ocasionaron cerca de 1 millón de casos y 50.000 muertes en 1943⁽⁴⁾. La mejora de la sanidad infantil hizo que los casos se redujesen significativamente en la época de la posguerra. Sin embargo, el sistema público de salud español, empobrecido y fragmentado, no logró conseguir el rápido progreso hacia la desaparición de la enfermedad, y a finales de la década de 1960 aún se registraban casi 250 casos nuevos al año, hasta que en el año 1966 se implementó un exhaustivo programa de vacunación ⁽³⁾.

Aunque el Programa Ampliado de Inmunización se inició en 1978, en muchos países del sudeste asiático sigue ocurriendo un número de casos con un cambio en el grupo de edad que afecta principalmente a escolares y adolescentes ⁽⁵⁾.

La difteria es una enfermedad bacteriana aguda que afecta principalmente al tracto respiratorio superior y con menor frecuencia a la piel u otras localizaciones. ⁽¹⁾. Las edades más afectadas son la pediátrica y adultos jóvenes con esquemas incompletos o sin vacunar ⁽²⁾. Las edades más desprotegidas son las de entre 25 y 45 años, ya que en edades inferiores aún se conserva la inmunidad vacunal y en edades superiores probablemente algunos individuos tengan aún inmunidad natural adquirida por contacto con el microorganismo salvaje durante la infancia, ya fuera por haber padecido la enfermedad o, más frecuentemente, por ser portador asintomático ⁽⁷⁾. Afecta característicamente a la población de menor nivel socioeconómico que vive hacinada. La incidencia de la infección es mayor en otoño e invierno, pero pueden producirse brotes fuera de estas épocas en zonas de clima cálido y alta prevalencia de infecciones cutáneas por *Corynebacterium diphtheriae* ⁽⁶⁾.

Esta enfermedad infecciosa endémica es causada principalmente por la toxina de la bacteria *Corynebacterium diphtheriae* y menos frecuentemente por la toxina de las bacterias *C. ulcerans* *C. pseudotuberculosis* ⁽²⁾. Se transmite a través de las gotitas respiratorias, como las que se producen con la tos o los estornudos de pacientes infectados o por el contacto con un

portador, aunque también se ha referido transmisión de *Corynebacterium diphtheriae* a través de fómites y alimentos contaminados ^(2,6). La lesión característica de la difteria es una membrana habitualmente localizada en la faringe, que se engrosa y va adquiriendo una coloración blanco-grisácea, puede extenderse hacia la pared posterior de la faringe o de la tráquea, esta membrana se hace adherente y al tratar de despegarla sangra con facilidad, los síntomas generalmente se presentan de 1 a 7 días después de que la bacteria entra en contacto con el cuerpo, los cuales son: dolor de garganta, fiebre, disfonía, cianosis, secreción nasal acuosa y con sangre, dificultad respiratoria, taquipnea, estridor, escalofríos, tos perruna, babeo ⁽³⁾. Según el grado de absorción de la toxina, lo cual depende en gran medida de la extensión de las lesiones de la mucosa, puede llegar a provocar daños toxicológicos en órganos como el corazón, los riñones y el sistema nervioso ⁽⁴⁾.

Tiene varias formas de presentación:

Difteria Faringoamigdalina: Dolor moderado de garganta, dolor al tacto de los ganglios linfáticos cervicales, en casos graves notable hinchazón y edema del cuello con grandes membranas traqueales que pueden llegar a obstruir las vías respiratorias ^(8,13).

Difteria Nasal: (leve y a menudo crónica con secreciones y excoりaciones nasales unilaterales) ⁽⁸⁾.

Difteria Cutánea: Afecta sobre todo a zonas expuestas especialmente en las piernas, aparece como una lesión inflamatoria acompañada de vesículas que evoluciona hacia una ulcera pequeña claramente demarcada y a veces múltiples, crónica no progresiva que puede aparecer con una membrana gris sucia. La difteria cutánea raramente se asocia a signos de toxicidad y puede ser indistinguible de otros trastornos dermatológicos crónicos como eczemas o psoriasis ^(9,10).

Desde la semana epidemiológica 1 a la 45 de 2017 cinco países en las Américas notificaron casos sospechosos y/o confirmados de difteria: Brasil, Colombia Haití, la República Bolivariana de Venezuela y la República Dominicana. En 2016, se notificaron 78 casos confirmados de difteria en toda la Región, los casos fueron notificados por tres países: Haití (56 casos), República Dominicana (2 casos) y Venezuela (20 casos) ⁽¹¹⁾, notificados en los estados (Anzoátegui, Bolívar, Delta Amacuro, Monagas y Sucre) ⁽¹²⁾.

Con relación a la situación epidemiológica en **Venezuela**, durante el año 2017 y hasta la Semana Epidemiológica 42, se han registrado 511 casos probables. Se obtuvieron muestras

en 452 de los casos (88.5%), de los cuales 146 (32.3%) han sido confirmados por laboratorio (69 por aislamiento bacteriano y determinación de producción de toxina mediante prueba de Elek y 38 por Reacción en Cadena de la Polimerasa). Los casos confirmados se registraron en 17 entidades federales. La población más afectada es el grupo de 5 a 39 años, correspondiendo la mayor cantidad de casos al grupo de 5 a 19 años (54.3%). El sexo más afectado ha sido el femenino (51%). De acuerdo al informe proporcionado por las autoridades nacionales, de enero a septiembre 2017 y, la cobertura de vacunación con Pentavalente en menores 1 año fue de 67.8% y el refuerzo a los 5 años de 41.9%. En respuesta a la situación epidemiológica, el Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela está intensificando la vacunación contra la difteria como parte del plan nacional de vacunación, para el cual se cuenta con 9 millones de dosis de vacunas; igualmente se mantiene una vigilancia epidemiológica intensificada, así como la búsqueda activa e investigación de casos, y seguimiento de contactos ⁽¹¹⁾.

En **Venezuela**, el brote de difteria se inició en julio de 2016. Desde entonces y hasta la SE 5 de 2018 se notificaron un total de 969 casos probables (324 casos en 2016, 609 en 2017 y 36 en 2018), de los cuales 726 fueron confirmados por laboratorio y clínica y 113 fallecieron (17 en 2016 y 96 en 2017); tasa de letalidad 15.5% ⁽¹²⁾. La difteria sigue siendo endémica en muchas zonas del mundo: zonas de Latinoamérica y región del Caribe, Sudeste Asiático, Oriente Medio y África, donde la cobertura de inmunización infantil con tres dosis de DTP es inferior al 50% ⁽⁹⁾. Para la fecha se han registrado 160 muertes por Difteria en los últimos 2 años según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La OPS/OMS recuerda que los grupos de población en mayor riesgo son: los niños menores de 5 años no vacunados, escolares, los trabajadores de salud, el personal del servicio militar, integrantes de las comunidades penitenciarias y las personas que por la naturaleza de su oficio están en contacto permanente y diario con un elevado número de personas ⁽¹²⁾.

Kantsone I et al, refieren que deben tomarse muestra de hisopos de todos los contactos cercanos, a quienes se les deben administrar antibióticos profilácticos y se deben

monitorear diariamente durante al menos 7 días. La vacunación debe ofrecerse si los contactos no han sido vacunados ⁽¹⁸⁾.

Por lo que, Sane J et al, describen la probabilidad que, al menos una parte de la población adulta esté en riesgo de difteria y otras enfermedades prevenibles por vacunación. Esto enfatiza la necesidad de una política de vacunación que garantice la protección de por vida contra las amenazas de enfermedades infecciosas significativas ⁽¹⁹⁾.

Belchior E et al, afirman que, el mal estado de salud y las condiciones de vida deficientes son factores de riesgo asociados con la transmisión de la difteria ⁽²⁰⁾.

Seguidamente, Besa N et al, mencionan que las bajas tasas de inmunización, el retraso en el reconocimiento clínico de la difteria y la ausencia de tratamiento con antitoxinas y los antibióticos apropiados contribuyeron a esta epidemia y su gravedad ⁽²³⁾. De igual forma, Kole K et al refieren que en muchos países en desarrollo, la difteria aún es prevalente y es responsable de complicaciones fulminantes, incluida la muerte, especialmente en niños mayores de 5 años. Varios factores como la vacunación inadecuada (debido al suministro irregular, la percepción errónea sobre el riesgo / beneficios relativos de la inmunización), el mal estado socioeconómico, la notificación retrasada y la no disponibilidad / administración retrasada de la antitoxina diftérica (ADS), contribuyen a una alta mortalidad ⁽²⁴⁾.

Meera M. *, Rajarao M realizaron un estudio clínico- epidemiológico, en el Instituto Sir Ronald Ross de Enfermedades Transmisibles y Tropicales (SRRITCD), Hyderabad, India desde enero de 2008 a diciembre de 2012. Un total de 61 950 pacientes ingresaron durante este período. Donde el objetivo fue evaluar la incidencia de la difteria clínica y su modo de presentación, las tendencias de la enfermedad, como la frecuencia en niños y adultos, la variación estacional, la predisposición de género, la relación entre la enfermedad clínica y el estado de inmunización, el papel y limitaciones de las investigaciones de laboratorio, y lo más importante, la variación en la presentación clínica de la enfermedad debida a *Corynebacterium diphtheriae* (CD) y *Corynebacterium* distintas de las difteria (DQO). Obteniendo que todos los pacientes (N = 2925) presentaron fiebre, dolor de garganta y pseudomembrana, 1194 habían sido inmunizados y 1731 no estaban inmunizados. Los pacientes inmunizados tenían una enfermedad más leve. Los pacientes inmunizados con

cultivo positivo fueron positivos para *Corynebacterium* distinta de las difterias (COD; n = 104) o *Corynebacterium diphtheriae* (CD; n = 23); Estos pacientes sufrieron una enfermedad leve y se recuperaron completamente. En contraste, los pacientes no inmunizados con cultivo positivo fueron positivos para DQO (n = 11) o CD (n = 412). Ochenta y un pacientes (3%) murieron, 77 de los cuales no fueron inmunizados; La muerte fue usualmente como resultado de miocarditis. El setenta y tres por ciento de las muertes fueron en pacientes menores de 5 años ⁽²¹⁾.

Por consiguiente, Avani J et al, realizaron un estudio tipo análisis prospectivo de 180 pacientes con diagnóstico clínico de difteria respiratoria admitidos entre 2011 y 2014 en SMS Medical College and Hospital, Jaipur, Rajasthan, India. Cuyos objetivos fueron evaluar las características demográficas y clínicas de los pacientes con difteria y los predictores de los resultados de la difteria respiratoria, obteniendo como resultados que los grupos de edad más afectados fueron los niños menores de 5 años (87 casos, 48.33%). Los hombres fueron más comúnmente afectados que las mujeres (1.7: 1) ⁽¹⁴⁾.

Un informe realizado por kole k et al, cuyo objetivo fue evaluar los detalles demográficos, el estado de inmunización, las características clínicas, las complicaciones y los resultados, en 200 pacientes con diagnóstico clínico de difteria respiratoria admitidos de enero de 2009 a enero de 2011, encontrando como resultado que el grupo de edad afectado más común fue el de niños de 5 a 10 años [70 casos (35%)] y adultos mayores de 20 años [64 casos (32%)]. La preponderancia masculina de los casos se observó por debajo de los 10 años, mientras que la preponderancia femenina se observó por encima de los 20 años [tabla 1]. Según los registros de inmunización, 150 (75%) pacientes fueron inmunizados adecuadamente (10%) fueron inmunizados parcialmente, pero 30 pacientes (15%) no tenían antecedentes de inmunización. Las características clínicas comunes fueron dolor de garganta (148 casos), fiebre (112 casos), dificultad para tragar (48 casos), cuello de toro (32 casos), regurgitación nasal (20 casos), dificultad para respirar (15 casos), estridor (14 casos), mientras que las características clínicas menos comunes fueron ronquera (8 casos), sangrado por pseudo membrana (2 casos) e hipotensión (2 casos) ⁽²⁴⁾.

Otro estudio observacional realizado por Pohowalla, et al. Tuvo como objetivo evaluar el perfil clínico y bacteriológico de los niños que presentan manchas blancas en la boca, La

población de estudio estaba compuesta por 116 niños diagnosticados clínicamente como difteria en MGM Medical College, Indore durante nueve meses. Se recogieron dos muestras de garganta de cada paciente antes de comenzar el tratamiento. Treinta y nueve (33.6%) casos tuvieron un cultivo positivo para difteria (37 gravis, 1 intermedius y 1 mitis). Los 63 restantes (55.8%) organismos piógenos aislados (*Streptococcus hemolyticus*, *Staphylococcus*, *E. Coli*, *Pseudomonas*. Clínicamente todos los casos de difteria probada tenían más de 6 meses de edad. La fiebre fue la presentación más común, y diez niños desarrollaron una respiración obstructiva que requirió traqueostomía. La letalidad fue del 8,6% (10/116), de los cuales cuatro requirieron traqueotomía y dos desarrollaron miocarditis⁽¹⁵⁾.

Manjunath D y Cols, realizaron un estudio el cual se basa en el análisis retrospectivo de los registros disponibles de 1997 a 2009 en un hospital de referencia terciario. Los datos se obtuvieron de la sección de registros médicos del hospital al buscar casos diagnosticados como difteria. Se estudiaron un total de 52 casos que incluyeron casos sospechosos, probables y confirmados de difteria según las pautas de definición de la OMS, obteniendo como resultados Veintiún pacientes (40.38%) tenían menos de 5 años y 31 (59.61%) tenían más de 5 años, incluidos cuatro pacientes que tenían más de 17 años. Veinticuatro (46.15%) eran hombres y 28 (53.84%) eran mujeres, hubo 19 muertes con una tasa de letalidad del 36,53%. Entre las 19 muertes, 9 casos fueron los de niños mayores de 5 años. Estado de inmunización de los niños afectados seis casos (11.54%) fueron inmunizados total o parcialmente y 30 casos (57.69%) no fueron inmunizados. En 16 casos (30.77%) el estado de inmunización era desconocido⁽¹⁶⁾.

Dada la situación epidemiológica actual en nuestro país, la baja cobertura de vacunación, las alteraciones inmunitarias en los adultos y el saneamiento deficiente, son factores que favorecen la transmisión de la enfermedad y están causando los brotes actuales de Difteria tanto en edad Pediátrica como Adulta⁽¹⁰⁾.

La existencia de un solo caso de difteria requiere inmediatas medidas de control, tales como tratamiento y aislamiento del caso, vacunación y profilaxis de los contactos y será considerado como brote. Deberá implantarse la búsqueda activa de casos para asegurarse que ningún caso pasa desapercibido. Se realizarán contactos diarios con hospitales,

laboratorios y colegios con seguimiento activo de cualquier caso sospechoso, los cuales serán investigados, tratados y analizados de acuerdo con las recomendaciones dadas anteriormente. Si apareciera más de un caso se procederá a la definición del territorio epidémico (familia, colegio, centro de trabajo, municipio, etc.) y se realizará una descripción témporo-espacial de los casos aparecidos, complementando la encuesta epidemiológica de difteria. Deberá estimarse la eficacia de la vacuna utilizada de acuerdo con los métodos habitualmente recomendados y se considerará la necesidad de realizar estudios serológicos.

Debido a lo anteriormente descrito, se plantea en esta investigación, Conocer las variables epidemiológicas y clínicas relacionadas con evolución complicada de la Difteria en los casos ingresados al Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes desde Marzo 2017 a Agosto 2018.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las variables epidemiológicas y clínicas relacionadas con evolución complicada de la Difteria en los casos ingresados al Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes desde Marzo 2017 a Agosto 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes ingresados con diagnóstico de difteria en el IAHULA durante el período de estudio.
2. Conocer el estado de inmunización con toxoide diftérico de los pacientes del estudio.
3. Clasificar los pacientes de acuerdo a la evolución clínica de la difteria (complicada/no complicada)
4. Comparar las variables epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con difteria complicada y no complicada
5. Describir el cumplimiento del tratamiento específico indicado (penicilina y antitoxina) y las razones del no cumplimiento en los dos grupos de pacientes.

6. Enumerar las causas de muerte en los pacientes con difteria complicada
7. Relacionar el comportamiento de la epidemia actual de difteria con algunas medidas específicas aplicadas (ampliación de la campaña de vacunación, disponibilidad de penicilina y antitoxina en el IAHULA, uso de traqueostomía precoz).

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Estudio serie de casos, descriptivo, transversal.

POBLACIÓN: Pacientes de todas las edades, ingresados con diagnóstico de Difteria en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes durante el periodo de estudio.

PERÍODO DE ESTUDIO: Desde Marzo 2017 a Agosto 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes Pediátricos y Adultos ingresados con diagnóstico de Difteria ingresado al IAHULA en el período marzo 2017- Agosto 2018.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con datos incompletos.

PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Todo paciente con impresión diagnóstica de difteria es captado por el Departamento de Epidemiología del IAHULA, quienes recogen toda la información pertinente en una gran ficha epidemiológica de casos sospechosos de Difteria La información inicial consistió en: Identificación, variables demográficas, estado de vacunación del enfermo, evolución en el tiempo de los síntomas de la enfermedad actual, tratamiento recibido antes del ingreso al IAHULA.

La conducta seguida en la institución (indicación de antibiótico, antitoxina diftérica y otra medicación), así como la disponibilidad y el cumplimiento de las mismas, también fueron

plasmadas en la ficha epidemiológica. El seguimiento fue realizado por un lapso de 28 días o hasta que el paciente permaneciera hospitalizado.

En este seguimiento se registró la evolución clínica (complicada o no complicada) así como nuevas medidas terapéuticas cumplidas (intubación endotraqueal, traqueotomía, uso de ventilación mecánica, entre otras). En los casos de difteria complicada se enumeraron las disfunciones orgánicas presentes y en los casos de mortalidad la causa de la misma.

El seguimiento de los casos pediátricos (menores de 16 años de edad) fue realizado directamente por los investigadores. En los casos adultos, la evolución clínica y el resultado del seguimiento se obtuvo de la ficha que llevaba el Departamento de Epidemiología, como fuente de información secundaria se empleó la Historia Clínica en caso necesario.

Para este análisis se definió como difteria complicada, aquellos casos que desarrollaron disfunción multiorgánica (dos o más órganos disfuncionantes) o los casos que fallecieron.

La información recogida por el investigador fue plasmada en una ficha diseñada para el estudio (Anexo 1) y que contenía la siguiente información:

Información Personal: Procedencia, edad, sexo, grado de instrucción, nivel socioeconómico.

Antecedentes Epidemiológicos: Esquema de vacunación, hacinamiento, comorbilidad.

Tratamiento médico general: Antibióticoterapia, antitoxina, dosis de antitoxina, otros tratamientos.

Tratamiento de la disfunción respiratoria: Oxigenoterapia, nebulizaciones con B2 y esteroides, intubación endotraqueal, traqueostomía, ventilación mecánica invasiva.

Complicaciones: Afectación multiorgánica (más de dos órganos o sistemas) y mortalidad.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Dependiente:

Evolución Clínica de la Difteria: Complicada, No complicada.

Independientes:

- **Epidemiológicas:** Zona geográfica de procedencia, condiciones de salubridad de la vivienda, hacinamiento, vacunación con toxoide diftérico, condición socioeconómica (Graffar).
- **Del Paciente:** Edad, sexo, estado nutricional, presencia de enfermedades crónicas.
- **De la Enfermedad:** Momento del diagnóstico, Tratamiento precoz con antibiótico, Tratamiento con Antitoxina.
- **De la Vivienda:** hacinamiento, servicios básicos.

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Los datos recabados en el formato diseñado para el presente estudio fueron trasladados al paquete estadístico para las ciencias sociales SPSS versión 20.0.

La descripción de la población se realizó mediante frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y utilizando medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (Desviación típica y rangos) para las variables continuas. El análisis inferencial fue realizado con T de Student o pruebas no paramétricas de acuerdo a la distribución normal o anormal de las variables cuantitativas. En las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrado o Exacta de Fisher.

Mediante análisis de regresión logística binaria se determinaron las variables relacionadas de manera independiente con evolución complicada de la difteria. En todos los casos se utilizaron como margen de error un máximo del 5% (valor de $p < 0,05$).

RESULTADOS

En el período de estudio (17 meses), ingresaron al IAHULA, 65 casos sospechosos de Difteria, de los cuales 4 fueron excluidos por datos incompletos. La gran mayoría ingresó durante los primeros 10 meses (año 2017; $n=51$), observándose dos picos de incidencia, uno en Julio 2017 con 10 casos y el segundo en los meses de noviembre y diciembre del 2017 con 20 casos. La mortalidad general fue del 16,4%, nueve en 2017 y una muerte en 2018 ($p=0,479$). La mayor mortalidad ocurrió en noviembre 2017, donde murió el 41,6% de los 12 ingresos por difteria ($n=5$). Gráfico 1.

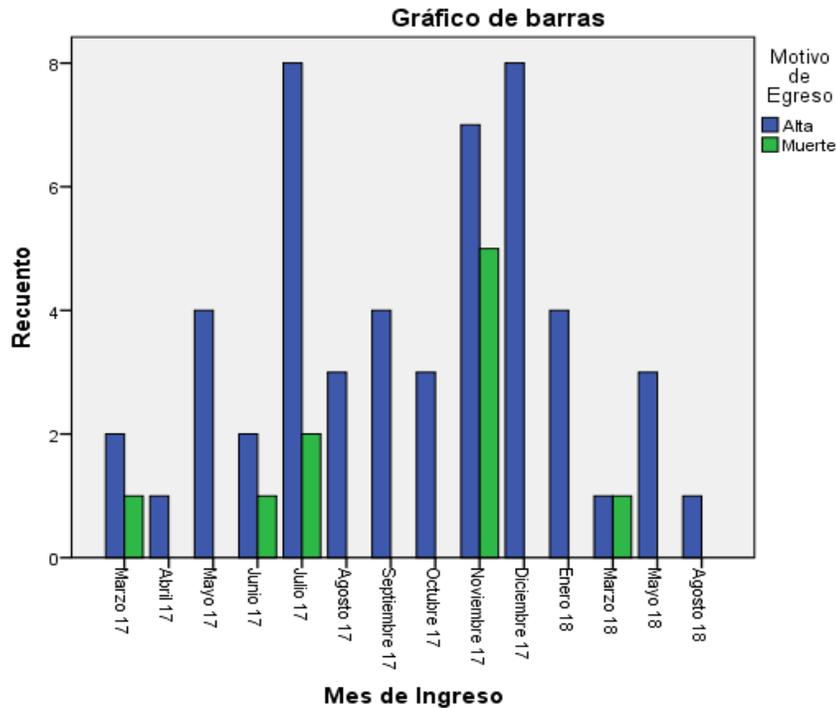


Gráfico 1: Incidencia y mortalidad por Difteria en el IAHULA entre marzo 2017 y Agosto 2018.

La edad promedio del grupo fue de 21,5 años (Moda: 19 años; Min: 1 año- Max: 66 años). La mediana de edad para los sobrevivientes fue de 22,3 años, para los que fallecieron fue de 17,4 años ($p=0,361$). El 41% eran pacientes pediátricos ($n=25$); grupo donde la mortalidad fue del 24% ($n=6$) respecto a la de la población adulta con 11% ($n=4$), diferencia que no fue significativa. La mortalidad no mostró relación con el género y aunque fue el doble en la población rural que, en la urbana, no alcanzó significancia estadística. Tabla 1.

Tabla 1. Variables demográficas según mortalidad en la población del estudio

Variable	Motivo de Egreso		Total	Valor de p	
	Vivo	Muerto			
Edad (en años)	22,29	17,40	51	0,361	
	DT: 15,525	DT: 14,347	10		
Grupo de edad	Pediátrica	19	6	25	0,162
		76,0%	24,0%	100,0%	
	Adulto	32	4	36	
		88,9%	11,1%	100,0%	
Sexo	Femenino	26	4	30	0,387
		86,7%	13,3%	100,0%	
	Masculino	25	6	31	
		80,6%	19,4%	100,0%	
Procedencia	Rural	20	6	26	0,193
		76,9%	23,1%	100,0%	
	Urbana	31	4	35	
		88,6%	11,4%	100,0%	

La mayoría de los casos, procedían del distrito metropolitano del estado Mérida (n=24) y del Vigía (n=17), once casos eran procedentes de otros estados. El distrito sanitario de procedencia no se relacionó con la mortalidad (Chi cuadrado, p=0,202). Tabla 2.

Tabla 2. Procedencia por Distrito Sanitario de la población del estudio

Distrito Sanitario	Motivo de Egreso		Total
	Vivo	Muerto	
Mérida	23 95,8%	1 4,2%	24 100,0%
El Vigía	13 76,5%	4 23,5%	17 100,0%
Tovar	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%
Lagunillas	2 66,7%	1 33,3%	3 100,0%
Tucaní	4 100,0%	0 0,0%	4 100,0%
Otros Estados	8 72,7%	3 27,3%	11 100,0%
Total	51 83,6%	10 16,4%	61 100,0%

El 67% de la población adulta eran solteros, el estado civil no influyó en la mortalidad ($p=0,150$). El 74% de la población general tenía estudios primarios o bachillerato, el grado de instrucción no influyó en la mortalidad ($p= 0,462$). Tabla 3.

Tabla 3. Grado de Instrucción según mortalidad en la población del estudio

Grado de Instrucción	Motivo de Egreso		Total
	Vivo	Muerto	
No registrado	5 71,4%	2 28,6%	7 100,0%
Analfabeta	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
Primaria	20 76,9%	6 23,1%	26 100,0%
Bachillerato	18 94,7%	1 5,3%	19 100,0%
Universitario	7 87,5%	1 12,5%	8 100,0%
Total	51 83,6%	10 16,4%	61 100,0%

El 59% de la población refirió estar vacunado (n=36), de los cuales solo 14 tenían el esquema completo. Se desconocía el estado de vacunación de 24 pacientes y un niño no estaba vacunado, estos 25 pacientes conformaron el grupo de “no vacunados” para el análisis inicial. El 20% de los pacientes “no vacunados” falleció, poco mayor que la mortalidad en los vacunados (14%). El nivel de cumplimiento del esquema de vacunación, tampoco mostró asociación con la mortalidad, probablemente inducido por el grupo en el que se desconocía la presencia de vacunas, donde la mortalidad fue discretamente inferior a la observada en el grupo que tenían el esquema incompleto. Tabla 4

Tabla 4. Estado de vacunación según mortalidad en la población total del estudio

Variable	Motivo de Egreso		Total	Valor de p	
	Vivo	Muerto			
Vacunas	Si	31	5	36	0,384
		86,1%	13,9%	100,0%	
	No	20	5	25	
		80,0%	20,0%	100,0%	
	Total	51	10	61	
		83,6%	16,4%	100,0%	
Esquema de Vacunas	Completo	13	1	14	0,110
		92,9%	7,1%	100,0%	
	Incompleto	18	4	22	
		81,8%	18,2%	100,0%	
	Ninguna	0	1	1	
		0,0%	100,0%	100,0%	
Desconoce	20	4	24		
	83,3%	16,7%	100,0%		
Total	51	10	61		
	83,6%	16,4%	100,0%		

Para un mejor análisis de la relación entre vacunación y muerte por difteria, se realizó la separación de la población infantil de los adultos; El 88% de los niños estaba vacunado (n=22) y la mortalidad en este grupo fue menor (18%) que la mortalidad en los no vacunados (67%), sin significancia estadística ($p=0,133$). Para relacionar el nivel de cumplimiento del esquema de vacunación con la mortalidad, se excluyeron dos casos en los que se desconocía el estado de vacunación; aunque no hubo muertes en los niños con el esquema completo, murió el 27% de los niños con el esquema incompleto y el único niño que no tenía vacunas murió, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p=0,05$).
Tabla 5.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 5. Estado de vacunación según mortalidad en la población infantil del estudio

Variable	Motivo de Egreso		Total	Valor de p	
	Vivo	Muerto			
Vacunas	Si	18	4	22	0,133
		81,8%	18,2%	100,0%	
	No	1	2	3	
		33,3%	66,7%	100,0%	
	Total	19	6	25	
		76,0%	24,0%	100,0%	
Esquema de Vacunas	Completo	7	0	7	0,050
		100,0%	0,0%	100,0%	
	Incompleto	11	4	15	
		73,3%	26,7%	100,0%	
	Ninguna	0	1	1	
		0,0%	100,0%	100,0%	
Total	18	5	23		
	78,3%	21,7%	100,0%		

El 38,8% de los adultos estaba vacunado (n=14), en los restantes se desconocía la vacunación; aunque la mortalidad fue mayor en el segundo grupo, no fue significativa (p=0,490). El nivel de cumplimiento del esquema se evaluó en los 14 pacientes vacunados y el único muerto del grupo, tenía el esquema completo (p=0,500). Tabla 6

Tabla 6. Estado de vacunación según mortalidad en la población adulta del estudio

Variable	Motivo de Egreso		Total	Valor de p	
	Vivo	Muerto			
Vacunas	Si	13	1	14	0,490
		92,9%	7,1%	100,0%	
	Desconoce	19	3	22	
		86,4%	13,6%	100,0%	
	Total	32	4	36	
		88,9%	11,1%	100,0%	
Esquema de Vacunas	Completo	6	1	7	0,500
		85,7%	14,3%	100,0%	
	Incompleto	7	0	7	
		100,0%	0,0%	100,0%	
	Total	13	1	14	
		92,9%	7,1%	100,0%	

La frecuencia de desnutrición en esta población fue del 13% (n=8); aunque la mortalidad fue mayor en el grupo con desnutrición leve, no alcanzó significancia estadística. Solo un paciente tenía desnutrición grave y sobrevivió. Tabla 7

Tabla 7. Estado nutricional según mortalidad de la población del estudio

Estado Nutricional	Motivo de Egreso		Total
	Vivo	Muerto	
Normal	45	8	53
	84,9%	15,1%	100,0%
Desnutrición Leve	5	2	7
	71,4%	28,6%	100,0%
Desnutrición Grave	1	0	1
	100,0%	0,0%	100,0%
Total	51	10	61
	83,6%	16,4%	100,0%

El 11,5% (n=7) de los pacientes, padecía una enfermedad crónica, de los cuales, dos eran PCI, dos asmáticos y tres tenían una de las siguientes: enfermedad renal crónica, HTA o hepatitis B. Uno de los pacientes asmáticos murió, los otros nueve fallecidos no tenían enfermedad crónica (p= 0,757).

En cuanto a las condiciones socio-económicas, el 84% de los pacientes eran nivel IV según Graffar modificado por Alvarez Castellanos; la mortalidad fue significativamente superior en los pacientes nivel V (60%; p=.0,017). También fue mayor la mortalidad en la población que habita viviendas sin servicios básicos; la presencia de servicios básicos constituye un factor protector para mortalidad por difteria, con un OR de 0,260; IC95%: 0,091-0,741). La presencia de hacinamiento no influyó en la mortalidad. Tabla 8

Tabla 8. Variables socio-económicas según mortalidad en la población de estudio

Variable	Motivo de Egreso		Total	Valor de p*	
	Vivo	Muerto			
Graffar	III	5	0	5	0,017*
		100,0%	0,0%	100,0%	
	IV	44	7	51	
		86,3%	13,7%	100,0%	
	V	2	3	5	
		40,0%	60,0%	100,0%	
Servicios Básicos	Si	46	6	52	0,032*
		88,5%	11,5%	100,0%	
	No	5	4	9	
		55,6%	44,4%	100,0%	
Hacinamiento	Si	7	3	10	0,203
		70,0%	30,0%	100,0%	
	No	44	7	51	
		86,3%	13,7%	100,0%	

En cuanto a la descripción de la enfermedad actual recogida por epidemiología, 10 pacientes tuvieron un contacto reconocido con difteria, de los cuales uno murió (mortalidad del 10%), la mortalidad en el grupo sin contacto reconocido fue del 17,6 % (p=0,479). El haber recibido tratamiento ambulatorio previo, no influyó en la mortalidad (18%), respecto

a un 13,6% de mortalidad en los que no recibieron tratamiento (0,479). En cuanto al tipo de tratamiento ambulatorio recibido, se catalogó como adecuado, aquellos pacientes que recibieron tratamiento a base de penicilinas o ciprofloxacina (n:14), sin embargo, esto no influyó en la mortalidad, (p=0,586). Tabla 9.

Tabla 9. Adecuación del tratamiento ambulatorio recibido por mortalidad de los pacientes con difteria.

Tratamiento ambulatorio adecuado	Motivo de Egreso		Total
	Vivo	Muerto	
Si	12	2	14
	86%	14%	100,0%
No	39	8	47
	83%	17%	100,0%
Total	51	10	61
	84%	16%	100,0%

www.bdigital.ula.ve

El tiempo medio de evolución de la enfermedad actual fue de 4,4 días (DT: 3,379; Min: 1- Máx: 16 días), muy similar entre vivos y muertos (p=0,966). Los signos clínicos más frecuentes en la enfermedad actual, antes del ingreso hospitalario fueron, fiebre (95%; n=58), disfagia (93,4%; n=57) y la presencia de membranas faríngeas (90,2%; n=55).

Los signos y síntomas de la enfermedad previos al ingreso que mostraron mayor mortalidad fueron: dificultad respiratoria (53,3%; p=0,000), obstrucción de la vía aérea (60%; p=0,001) y la presencia de disfunción multiorgánica (SDMO), con 100% de mortalidad (p=0,000). El riesgo de muerte asociado a la presencia de SDMO antes de la hospitalización fue de 26,5 (IC95%: 6,80 -103,0; p=0,000).

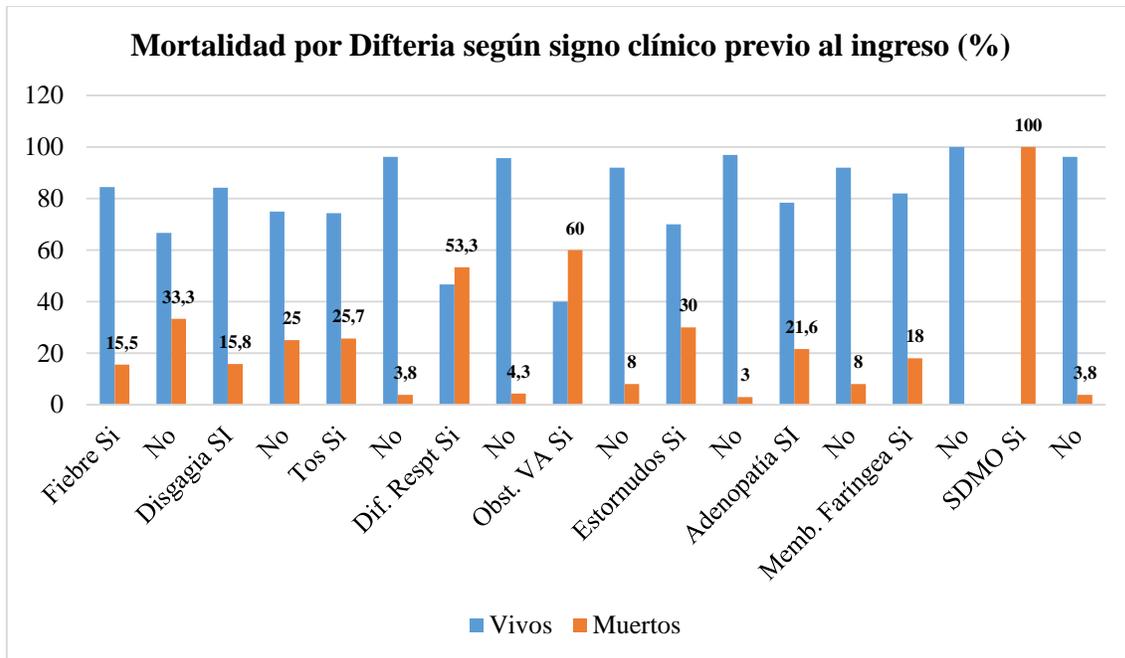


Gráfico 2: Mortalidad según signos clínicos previos al ingreso al IAHULA

En cuanto a los signos clínicos presentes al ingreso en el hospital, los más frecuentes fueron la presencia de membrana faríngea (93,4%, n=57), dolor de cuello (47,5%, n=29), cuello de toro y fiebre con igual número de casos (n=15; 24,6%).

Se asoció con un 100% la presencia de SDMO, $p=0,000$ al ingreso. Los pacientes con disfagia ($p=0,012$), tos ($p=0,012$) y obstrucción de la vía aérea ($p=0,000$) presentaron una mortalidad entre 75% y 82%. Otros signos presentes al ingreso que se relacionaron con mortalidad, fueron: dificultad respiratoria (0,000) y el cuello de toro (0,001). El SDMO al momento de la admisión en el IAHULA, aumentó el riesgo de muerte 18 veces (IC95%: 5,9 - 54). Gráfico 3.

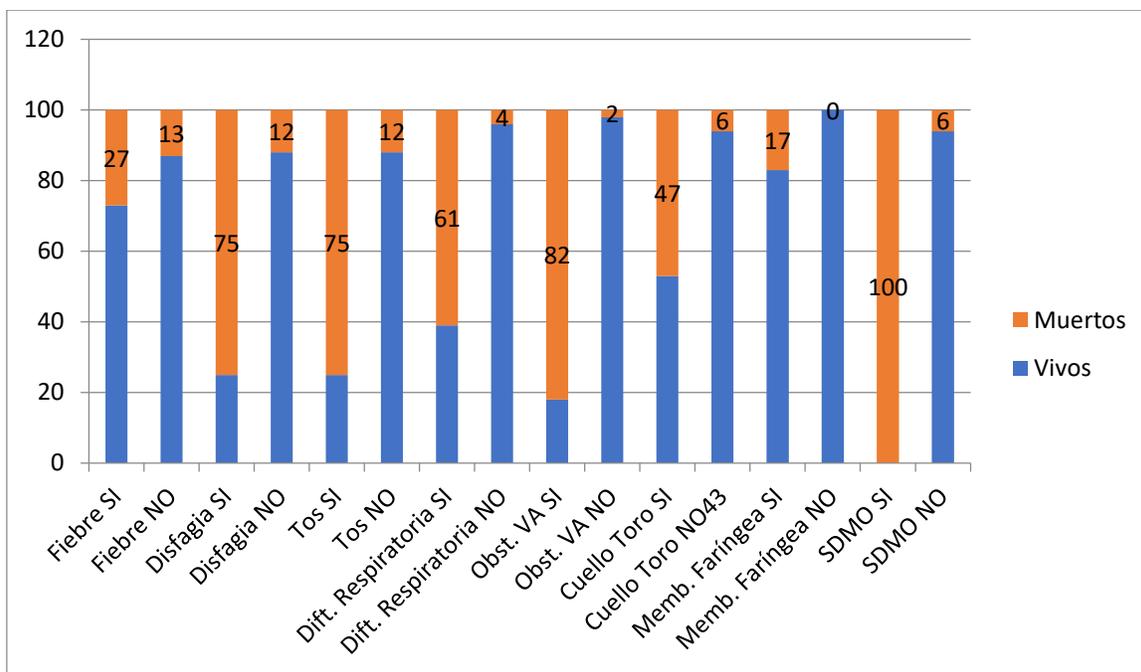


Gráfico 3: Mortalidad según signos clínicos presentes al ingreso al IAHULA

En cuanto al tratamiento farmacológico recibido en el hospital, el 54% de los pacientes recibió penicilina cristalina como monoterapia (n=33); otro 36% recibió diferentes esquemas con penicilina (penicilina benzatinica, n=7; penicilina con macrólidos, n=12 y P. cristalina más benzatinica, n=3). La mortalidad no fue modificada significativamente por el tipo de antibiótico administrado (p=0,108). Tabla 8

Tabla 10. Antibiótico administrado en el IAHULA según mortalidad en la población de estudio

Antibiótico en el IAHULA	Motivo de Egreso		Total
	Vivo	Muerto	
	Nº %	Nº %	
Penicilina cristalina	27 (82)	6 (18)	33 (100)
Penicilina benzatinica	6 (86)	1 (14)	7 (100)
Penicilina + macrólido	12 (100)	0	12 (100)
P. cristalina + benzatínica	3 (100)	0	3 (100)
Aminopenicilinas	1 (100)	0	1 (100)
Cefalosporinas de 3ra generación	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)
Macrólidos	1 (50)	1 (50)	2 (100)
Total	51 (83,6)	10 (16,4)	61 (100)

El 59% de los pacientes recibió antitoxina diftérica (n=36); nueve pacientes recibieron dosis única de antitoxina de 10 mil unidades; 27 pacientes recibieron dosis mayores de antitoxina (entre 30 mil y 100 mil unidades). La mortalidad fue similar entre los pacientes que recibieron antitoxina (19,4%, n=7) y los que no la recibieron (12%, n=3), p=0,342; el número de dosis de antitoxina no disminuyó la mortalidad (p=0,259). Gráfico 4.

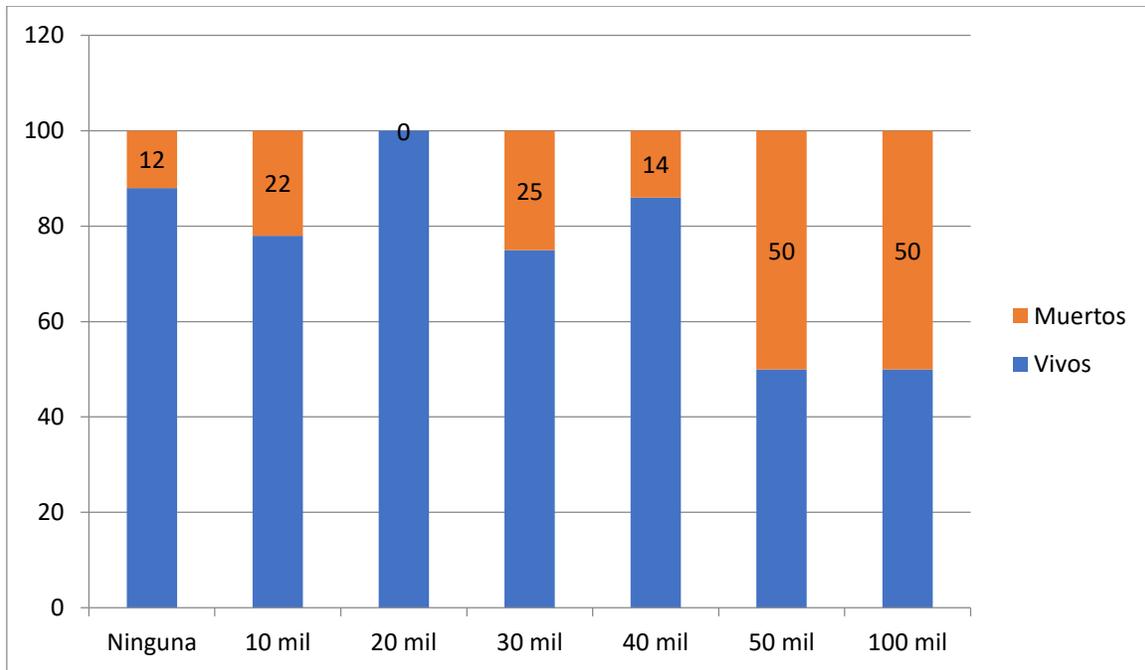


Gráfico 4: Mortalidad según de dosis de antitoxina diftérica administrada.

El uso de oxígeno fue necesario en 12 pacientes (19,6%); la mortalidad fue mayor en el grupo con oxigenoterapia, pero no alcanzó significancia estadística ($p=0,096$). El aporte de oxígeno (litros/min) fue superior en los pacientes que murieron (6 lt/min contra 1,6 lt/min; $p=0,06$). La mortalidad en los pacientes que recibieron ventilación mecánica (VM) fue del 100%, con un riesgo de 26,5; IC95%: 6,8 – 103. Todos los pacientes ventilados recibieron una fracción de oxígeno inspirada del 1. Tabla 11

Tabla 11. Soporte ventilatorio administrado en el IAHULA según mortalidad en la población de estudio

Variable	Motivo de Egreso		Total	Valor de p	
	Vivos	Muertos			
Oxígeno	Si	8	4	12	0,178
		66,7%	33,3%	100,0%	
	No	43	6	49	
		87,8%	12,2%	100,0%	
Flujo de oxígeno de Lt/min	10	12	N= 12	0,065	
	DT:0,000	DT:22,739			
Ventilación mecánica (VM)	Si	0	8	8	0,000*
		0,0%	100,0%	100,0%	
	No	51	2	53	
		96,2%	3,8%	100,0%	

*VM: Ventilación mecánica

Para la fecha 14 casos de difteria han sido confirmados (23%) según Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, por lo tanto 47 casos permanecen como sospechosos hasta el momento de cierre de esta investigación (Septiembre 2018). La mortalidad en los casos confirmados, es inferior a la observada en los que permanecen como sospechosos (14% contra 17%, $p= 0,586$). Gráfico 5

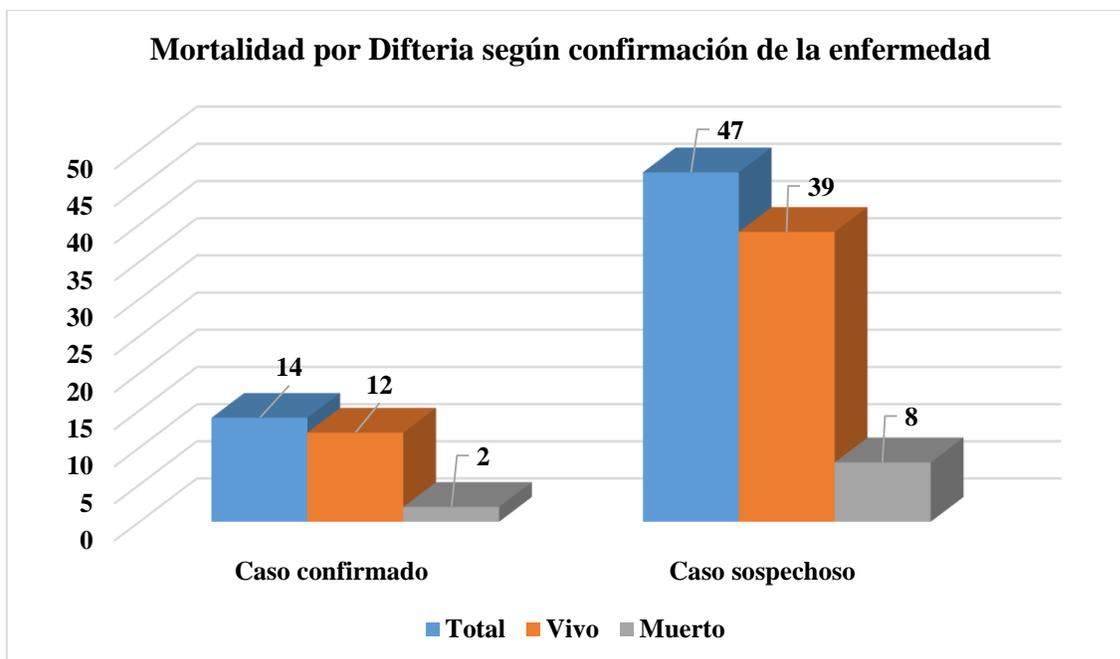


Gráfico 5: Mortalidad según confirmación de casos de difteria en la población del estudio.

DISCUSION www.bdigital.ula.ve

Las enfermedades infecciosas representan el motivo más frecuente de ingreso a los centros asistenciales y desde hace mucho tiempo se han estudiado los mecanismos de transmisión de los microorganismos causales y la forma de curarlas. Actualmente el mayor interés es estudiar cómo prevenirlas. La vigilancia epidemiológica en el hospital genera información sobre los principales problemas de etiología infecciosa del establecimiento, detecta brotes y/o epidemias y sirve para medir el impacto de las medidas de prevención y control.

La difteria es una enfermedad con una mortalidad mayor de 50 % en pacientes graves, especialmente si no reciben el tratamiento adecuado (Antibióticos y ATD) precozmente al sospechar la enfermedad.

La ausencia de información de parte del MPPS sobre la situación de la difteria en el país, teniendo los trabajadores de la salud y la comunidad en general, que enterarse sobre la enfermedad por Organismos Internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Sociedades científicas, Organizaciones no Gubernamentales, redes sociales y/o por diferentes medios de comunicación.

Al comparar los resultados de edad con los reportados por Kantsone ⁽¹⁸⁾, donde la incidencia más alta fue entre los grupos de edad de 5 - 19 y 40 - 49 años, estos no coinciden con los reportados en esta investigación ya que el promedio de edad fue de 21,49±15,33 años, reportándose en los pacientes que egresaron vivos un promedio de 22,29±15,53 años y en los que fallecieron de 17,40±14,34 años.

En el estudio de Manjunath ⁽¹⁶⁾ reporto que el 46.15% eran hombres 53.84% eran mujeres datos no que coinciden con los hallados en este estudio el cual reporta que el 49,2% eran mujeres y el 50,8% hombres a diferencia de Kantsone ⁽¹⁸⁾ donde los casos de difteria fueron el 56.3% mujeres y el 43.7% hombres, en comparación a dicho estudio predomino en el sexo masculino en un 19.4%, sin embargo, mostro significancia estadística en cuanto al sexo.

En el estudio de Avani ⁽¹⁴⁾ se reporta que muchos casos aún no se denuncian, especialmente en las zonas rurales; ya que el principal factor responsable de la endemidad de esta enfermedad, incluso en la era de la inmunización, es la cobertura de vacunación inadecuada se podría decir que los resultados hallados difieren de este estudio ya que la difteria se presentó en su mayoría en pacientes que provenían de la zona rural.

Según el estudio de Avani ⁽¹⁴⁾ la cobertura de vacunación fue inadecuada. La mayoría de los pacientes el (54%) no fueron inmunizados y el 21% fueron parcialmente inmunizados. Esto podría haberse atribuido a los deficientes servicios de vacunación, el bajo nivel socioeconómico, la falta de conciencia sobre las enfermedades infecciosas y la vacunación, y la inaccesibilidad de los centros de salud.; al comparar estos resultados con los de la presente investigación estos no son similares en cuanto al esquema de vacunación ya que se reporta que 59,0% de los pacientes estaban vacunados, hallándose que de los pacientes que tenían esquema completo de inmunización el 7,1% fallecieron, de los que tenían esquema incompleto el 18,2% fallecieron.

El mismo Avani ⁽¹⁴⁾ refiere que esto podría deberse a la disminución de la eficacia de la vacuna administrada, la cobertura inadecuada de la vacuna o los portadores de difteria no identificados / no tratados. Se requiere una cobertura mínima de vacunación del 90% en niños y del 75% en adultos para prevenir la propagación de la difteria, sin embargo hay que resaltar que el 39,3% de los pacientes con difteria desconocían si habían sido inmunizados esto pudo ser debido a que eran los familiares quienes aportaban los datos al momento del

ingreso, esto también podría relacionarse con la investigación de Manjunath ⁽¹⁶⁾ donde el 16,67% de los pacientes en el presente estudio fueron inmunizados para difteria y el resto no estaban inmunizados o no se conocía el estado de inmunización.

En el estudio de Manjunath ⁽¹⁶⁾ la mayoría de los casos ocurrieron en adultos que no habían sido vacunados o vacunados de forma incompleta, y estos subgrupos tuvieron los resultados más severos. La proporción de formas graves fue seis veces mayor entre los que no estaban vacunados que parcialmente vacunados en comparación con aquellos que estaban completamente vacunados. Solo el 4,3% de los casos vacunados presentó la forma grave de difteria y un caso fue mortal. Esto indicó que la enfermedad en individuos vacunados fue más leve y menos fatal al comparar estos resultados con los del estudio se evidencio que el 61,1% de los adultos desconocían si habían sido vacunados de los cuales el 13,6% fallecieron y el 86,4% egresaron vivos, no siendo esto estadísticamente significativo.

En cuanto a los resultados encontrados por Avani ⁽¹⁴⁾ el hacinamiento, el saneamiento deficiente y la población migrante con baja cobertura de inmunización son los posibles factores de riesgo. Existe la necesidad de un sistema de vigilancia simple y económica para esta enfermedad prevenible por vacunación. Para promover la inmunización infantil, se debe adoptar una estrategia multinivel que aborde las barreras de inmunización a nivel de los padres, los hogares, la comunidad, la prestación de servicios; estos hallazgos son similares a los hallados en el presente estudio donde las condiciones socio-económicas, con el 84% de los pacientes eran nivel IV según Graffar modificado por Alvarez Castellanos; la mayor mortalidad en la población que habita viviendas sin servicios básicos; la presencia de servicios básicos constituye un factor protector para mortalidad por difteria.

En el presente estudio los signos y síntomas de la enfermedad previos al ingreso que mostraron mayor mortalidad fueron: dificultad respiratoria (53,3%), obstrucción de la vía aérea (60%) y la presencia de disfunción multiorgánica (SDMO), con 100% de mortalidad. El riesgo de muerte asociado a la presencia de SDMO antes de la hospitalización fue de 26,5%; al comparar estos resultados con los de Avani ⁽¹⁴⁾ estos coinciden en cuanto a las características clínicas más comunes de los pacientes con difteria fueron fiebre, disfagia, tos, dolor de garganta y cuello de toro y la dificultad respiratoria, otras características clínicas menos comunes fueron ronquera, hemorragia por pseudomembrana y convulsiones.

Se asoció con un 100% la presencia de SDMO, $p=0,000$ al ingreso. Los pacientes con disfagia ($p=0,012$), tos ($p=0,012$) y obstrucción de la vía aérea ($p=0,000$) presentaron una mortalidad entre 75% y 82%. Otros signos presentes al ingreso que se relacionaron con mortalidad, fueron: dificultad respiratoria (0,000) y el cuello de toro (0,001). El SDMO al momento de la admisión en el IAHULA, aumentó el riesgo de muerte 18 veces; estos hallazgos coinciden con los reportados por Avani ⁽¹⁴⁾, el (34%) tenían cuello de toro y murieron, por lo tanto, la presencia de cuello de toro en la difteria se asoció con una alta mortalidad. La complicación más común observada fue respiratoria en el (44%). Teniendo similitud esta investigación en cuanto a los signos y síntomas que Kantsone ⁽¹⁸⁾ describe como enfermedad leve localizada (afecta solo la nariz, las amígdalas o la nariz y la garganta) y la enfermedad moderada como un caso con una membrana más ampliamente distribuida (que afecta la nariz, las amígdalas, la garganta y todo el árbol traqueobronquial). La enfermedad grave se definió como un caso con membrana ampliamente distribuida e intoxicación grave y / o complicaciones sistémicas (miocarditis, neuritis y otros efectos tóxicos sistémicos) y / o la muerte.

En el estudio de Both ⁽²⁵⁾ se reporta que las dosis recomendadas de antitoxina son entre 10,000 IU y/o 20,000 vial, dosis que se reportan en esta investigación donde a los pacientes estudiados se les suministro entre 1 a 10 dosis de 10,000 IU. Así mismo Bertrán J ⁽⁶⁾ afirma que la mortalidad es inferior al 1% cuando se administra dentro de las primeras 24 h de la enfermedad, y aumenta hasta el 20% si el tratamiento se demora más allá del cuarto día, lo contrario en este estudio donde la mortalidad fue similar entre los pacientes que recibieron antitoxina (19,4%, $n=7$) y los que no la recibieron. De igual forma la OMS ⁽²⁰¹⁷⁾ recomienda que la dosis terapéutica completa debe administrarse al mismo tiempo. La cantidad de antitoxina recomendada varía entre 20 000 y 100 000 unidades, con cantidades mayores recomendadas para personas con lesiones locales extensas y con un intervalo más largo desde el inicio. La dosis es la misma para niños y adultos.

CONCLUSIONES

Se encontró que la difteria sigue siendo endémica y la morbimortalidad, debido a ella sigue siendo elevada.

Se requiere una cobertura de vacunación alta y sostenida, incluida dosis de refuerzo (90% en niños y 70% en adultos), para mantener la difteria bajo control.

Dado a que las muertes ocurrieron con mayor frecuencia en edad pediátrica, quienes tenían esquema de inmunización incompleto.

Se evidencio que el nivel socioeconómico; Graffar IV y la ausencia de servicios básicos fueron factores predisponentes en la mortalidad de los pacientes en la población de estudio.

RECOMENDACIONES

A las autoridades sanitarias competentes de nuestro país, informar a la población y a la comunidad médica en general acerca de un posible brote de Difteria.

Fortalecer los sistemas de vigilancia para la detección precoz de casos sospechosos.

Garantizar la dosis adecuada de ATD para el tratamiento de los pacientes con difteria de acuerdo a su gravedad.

Iniciar el tratamiento oportuno en los afectados y el seguimiento de sus contactos, asegurando la provisión de antitoxina diftérica.

Dotar a las Instituciones sanitarias de los Kits diagnósticos para la toma de muestra de difteria (cultivo y PCR).

Realizar un manejo clínico adecuado es la clave para disminuir las complicaciones y la letalidad.

Mantener el área de aislamiento separada de otras áreas de cuidado del paciente.

Informar a los trabajadores de la salud, acerca de los casos de difteria ocurridos en el país, tanto de los casos sospechosos y confirmados, sobre: espectro clínico, severidad, complicaciones, tratamiento recibido y causa de muerte, entre otros.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Protocolo de vigilancia y alerta de difteria, Mayo 2012. www.madrid.org/cs.
- 2- Essensfeld E. Reporte de un caso inusual de Difteria Cutánea con Compromiso Mucoso y Síndrome del Vertex Orbitario. Med Interna (Caracas) 2017; 33 (3): 119 – 120.
- 3- Franco A. Trabajo: La difteria. Marzo de 2016. http://caumas.org/wp-content/uploads/2016/06/Antonio-Franco-Lamas_La-difteria_Marzo-de-2016-1.pdf.
- 4- La División de Vacunas del Grupo Sanofi-Aventis. www.Vacunausted.com.ar
- 5- Havaladar P, Sankpal M, Doddannavar R. Diphtheritic myocarditis: clinical and laboratory parameters of prognosis and fatal outcome. Annals of Tropical Paediatrics (2000) 20, 209–215.
- 6- Bertrán J.M y Fortuny C aUnidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunología. Hospital Materno-Infantil Vall d’Hebron. Barcelona. bServicio de Pediatría. Unitat Integrada de Pediatría. Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Volumen 4, Número 10, Diciembre 1997.
- 7- Fina F, Alemany L, Campins M. Epidemiología del tétanos, la difteria y la tos ferina. servicio de medicina preventiva y epidemiología. hospital universitario Vall d’Hebron, Barcelona. Emergencias 2004; 16:S47-S53.
- 8- DIFTERIA 5: <https://www.ehu.eus/documents/.../difteria.../0c138a47-613d-4924-a62f-1ea6676a8d5...>
- 9- PROTOCOLO DE VIGILANCIA Y ALERTA DE DIFTERIA. Actualizado Mayo 2012. http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/protocolos_actuacion_2012/pr_difteria12.pdf.

- 10- Brotes de Difteria, **12 diciembre, 2017**, Escrito por admin
www.microbiologiaysalud.org/noticias/brotes-de-difteria/
- 11- Organización Panamericana de la Salud • www.paho.org • © OPS/OMS, 2017.
- 12- Organización Panamericana de la Salud • www.paho.org • © OPS/OMS, 2018.
- 13- Difteria desde hace muchos años. **Consuelo Ibáñez Martí, médico salubrista**
www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2008/09/12/100764.
- 14- Avani J, Sunil S, Vinod M, Man P.S. Diphtheria: It is still prevalent!!!. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 86 (2016) 68–71.
- 15- SURENDRA B.M AND SHARMILA B.M. Diphtheria Revisited. From the Department of Pediatrics, Lady Hardinge Medical College and Associated Hospitals, New Delhi, India. VOLUME 54 _ MAY 15, 2017.
- 16- Manjunath D, Bhat K.V, Naveen K, Chetan A.C. Diphtheria Re-emergence: Problems Faced by Developing Countries. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg (Oct–Dec 2013) 65(4):314–318.
- 17- Leonard B, Sarah C, Aruni de Z, Joanne W, Sema M, Androulla E. **Molecular and Epidemiological Review of Toxigenic Diphtheria Infections in England between 2007 and 2013**. Journal of Clinical Microbiology February 2015 Volume 53 Number 2.
- 18- Kantsone I, Lucenko I, Perevoscikovs J. More than 20 years after re emerging in the 1990s, diphtheria remains a public health problem in Latvia. Euro Surveill. 2016;21(48):pii=30414.

- 19- Sane J et al, Respiratory diphtheria in an asylum seeker from Afghanistan arriving to Finland via Sweden, December 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(2):pii=30105.
- 20- Belchior E et al. Difteria en Mayotte, 2007–2015. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 23, No. 7, July 2017.
- 21- Meera M. *, Rajarao M. Diphtheria in Andhra Pradesh—a clinical-epidemiological study. *International Journal of Infectious Diseases* 19 (2014) 74–78.
- 22- Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. *OMS.* No 31, 2017, 92, 417–436.
- 23- Besa N et al. Diphtheria outbreak with high mortality in northeastern Nigeria. *Epidemiol. Infect.* (2014), 142, 797–802.
- 24- K. KOLE, R. ROY, S. S. KAR, D. CHANDA. OUTCOMES OF RESPIRATORY DIPHTHERIA IN A TERTIARY REFERRAL INFECTIOUS DISEASE HOSPITAL. *Indian Journal of Medical Sciences*, Vol. 64, No. 8, August 2010.
- 25- L Both (Leonard.Both@phe.gov.uk)¹, J White², S Mandal², A Efstratiou¹. Access to diphtheria antitoxin for therapy and diagnostics. *Euro Surveill.* 2014;19(24):pii=20830.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

CARACTERISTICAS CLINICAS RELACIONADAS CON EVOLUCION TORPIDA DE LOS PACIENTES CON DIFTERIA INGRESADOS EN EL IAHULA EN EL PERIODO MARZO 2017- AGOSTO 2018.												
Fecha de Ingreso:			Historia clínica:				Sexo F:			M:		
Procedencia		Especifique:						Contacto Previo				
Rural								Si		No		
Urbano												
Edad:	Edo. Civil	Grado de Instrucción		Vacunas		SI:		Estado Nutricional				
				NO:		IMCOMP:						
Servicios Básicos		Comorbilidad		Hacinamiento		Graffar		Días de Enfermedad al Ingreso:				
SI:	NO:			SI:	NO:			Tto Ambulatorio Previo		SI:	NO:	
Especifique:												
Características Clínicas		SI	NO	Inicio	Ingreso	Tratamiento Hospitalario		Soporte Vital		SI	NO	
Fiebre						SI	NO	Oxigeno				
Disfagia						Cual:		Días:		Litros:		
Tos						Dosis:		Ventilación M.				
Obstrucción de vía Aérea						N° Dosis:		Días		Fio2 Max:		
Estornudos						Antitoxina		Seguimiento	0-7	8- 14	15-21	22-28
Dolor de Cuello						SI	NO	Alta				
Cuello de Toro						Dosis:		Muerte				
Falla Multiorganica						N° Dosis:						