

Difteria

Ana Carvajal
Amando Martín
Enrique Blanco
Julio Castro
Juan Félix García
José F. Oletta L.
Andrés Barreto
Instituto de Medicina Tropical,
Facultad de Medicina, UCV. Venezuela.
anacarvajal09@gmail.com

RESUMEN

La presente información se realiza a raíz de la información extra oficial el día 17 de septiembre de 2016, de tres fallecidos procedentes del Km 33, San Antonio de Roscio, comunidad del pueblo Pemón, Municipio Sifontes, del estado Bolívar. Se trata de tres niños, quienes presentaron clínica de faringo amigdalitis con seudomembranas blanquecinas en la faringe y fosas nasales, falleciendo pocos días después de presentar las lesiones en faringe. Por la evolución tórpida de los casos y por nexo epidemiológico de su procedencia, la enfermedad parece corresponder a difteria, enfermedad ya erradicada en nuestro país, desde el año 1992. Desconocemos el número de casos y de fallecidos que están siendo afectados por la enfermedad y las acciones que se están tomando al respecto, por información también extra oficial se estima en 68 los enfermos y más de 20 los fallecidos posiblemente causados por la difteria. Desconocemos si los enfermos y fallecidos corresponden a la población indígena pemón, residente en la zona, los indígenas son más vulnerables a enfermedades infecciosas y la mortalidad pudiera ser mayor. Este posible brote de difteria, se suma a la epidemia de malaria que afecta al municipio Sifontes del estado Bolívar, una de las áreas más afectadas por la malaria en Venezuela. Es deber de las autoridades sanitarias de nuestro país informar a la comunidad en general y a la comunidad

médica, sobre los brotes de enfermedades conocidas o desconocidas que puedan poner en riesgo la salud de las personas. Realizamos esta revisión de difteria por la gravedad que revisten los casos y por la ausencia de información oficial de parte de las autoridades de salud, además de alertar a la comunidad médica y a la población en general acerca de esta enfermedad la cual tiene su epicentro en los municipios Sifontes y Caroní del estado Bolívar, con información de casos sospechosos en otros estados.

Palabras clave: Difteria, toxina, epidemia.

DIFTERIA

ABSTRACT

Keywords: Diphtheria toxin, epidemic. The present work is made because of the extra-official information of September 17th of 2016, about three deceased from km 33, San Antonio de Roscío, a Pemon community from Sifontes Municipality, Bolivar State. The deceased were three kids that presented symptoms of tonsillopharyngitis with whitish pseudo-membranes in the pharynx and nostrils, dying a few days after having the injuries in the pharynx. Giving the torpid evolution of the cases and the epidemiological nexus, the disease seems to be diphtheria, disease eradicated from our country since 1992. The number of cases and deceased affected by the disease are unknown, as well as the actions being taken about it, by extra-official information there are presumed to be 68 diseased and more than twenty of deceased possibly caused by diphtheria. It is unknown if the diseased and deceased belong to Pemon's indigenous population that inhabit the area, the indigenous are

more vulnerable to infectious diseases and mortality could be larger. This possible diphtheria outbreak it's added to a malaria epidemic that affects Sifontes Municipality from Bolivar State, one of the most affected areas by malaria in Venezuela. It's the duty of sanitary authorities in our country to inform the general public and the medical community about the outbreaks of known or unknown diseases that put people's health at risk. We do this diphtheria revision due to the severity of the cases and the lack of official information from sanitary authorities, in addition to alert the medical community and general public regarding this disease, which has it's epicenter on Sifontes and Caroní Municipalities from Bolivar State, with information of suspicious cases in other states.

Keywords: Diphtheria toxin, epidemic.



Bacilo de *Corynebacterium diphtheriae*. Foto del CDC.

I. Introducción

La difteria, es una enfermedad bacteriana aguda, causada por la toxina de la bacteria: *Corynebacterium diphtheriae*, se describen cuatro tipos (gravis, mitis, intermedius y belfantis), las cepas que produ-

cen la toxina son las que están infectadas con el fago β portador del gen tox. La infección se produce por la infección de cepas toxigénicas de *Corynebacterium diphtheriae* y con menos frecuencia de *Corynebacterium ulcerans* o *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Se han descrito casos de enfermedad invasiva por cepas no toxigénicas. La enfermedad afecta principalmente el tracto respiratorio superior (garganta y fosas nasales, una vez fue endémica en todo el mundo, pero desde que se introdujo la vacunación universal de los niños y adolescentes, la frecuencia de esta infección se ha reducido drásticamente en los países que practican la vacunación^{1,2}.

La enfermedad sigue siendo un problema de salud pública, especialmente en Asia, (India, Nepal y Bangladesh), el Sudeste Asiático, el Pacífico occidental (Indonesia, Filipinas, Vietnam, Laos y Papua Nueva Guinea), el África subsahariana (Nigeria), América del Sur (Brasil), y el Medio Oriente (Irak y Afganistán)³, es particularmente importante en países en conflicto, donde hay fallas importantes en las coberturas de inmunización. En nuestro país el último caso de difteria se reportó el año 1992⁴.

La identificación de los brotes, identificación del caso índice y la pronta instauración de tratamiento efectivo (anti toxina y antibioticoterapia), así como la identificación de los contactos y la vacunación son fundamentales para contener la enfermedad y evitar las complicaciones y los fallecimientos⁵.

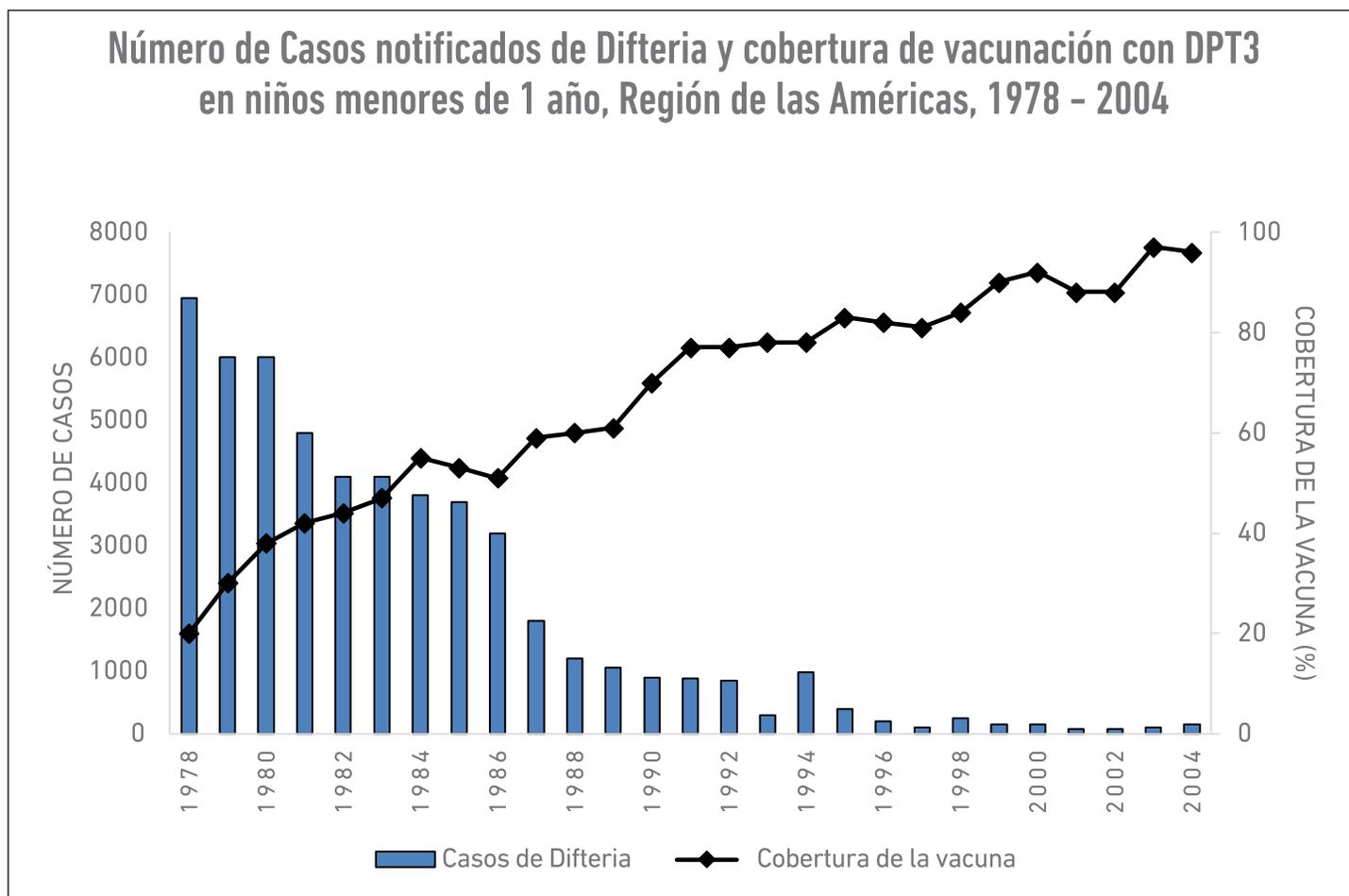
II. Epidemiología

La difteria es una enfermedad inmuno prevenible y su reservorio exclusivo es el humano. Las edades más afectadas son la pediátrica y adultos jóvenes con

esquemas incompletos o sin vacunar. La enfermedad tiene distribución universal, pero su incidencia ha disminuido considerablemente en países con actividades permanentes y regulares de vacunación^{5,6}. Según el CDC, antes del establecimiento del Programa Ampliado de Inmunización en 1977, cada año en el mundo se notificaban aproximadamente 1 millón de casos de difteria y de 50 000 a 60 000 muertes por la enfermedad y sus complicaciones. Disminuyendo significativamente en 2002, a 9235 casos de difteria en todo el mundo⁶. En 2007, 15 países de Asia, África, Oriente Medio, el Caribe y Europa, informaron de 10 o más casos de difteria a la Organización Mundial de la Salud, con un total de 4.190 casos a nivel mundial en ese año. Más de 3.000 casos fueron reportados en la India, donde la difteria sigue siendo endémica y donde existe evidencia de la falta documentada de inmunización como un factor de riesgo importante³. En la región de las Américas, la difteria presenta un descenso importante como resultado de la administración de la vacuna Difteria-Tétano-Pertusis (DTP) en forma masiva en las décadas cuarenta y cincuenta del siglo XX; virtualmente eliminada desde 1970. En las Américas se notificaron 6.857 casos en 1978, y 100 en el año 2000⁷. En el gráfico N° 1 se presenta la correlación entre la vacunación y los casos de difteria en la región de las Américas desde el año 1978 hasta el año 2004⁶.

En el 2007, un documento de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en las Américas, reportó un caso de esta enfermedad en Venezuela, sin embargo el mismo no aparece reportado en los anuarios, ni en los boletines del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). En 2005, hubo un brote

Gráfico N° 1



Fuente: Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria de la Organización Panamericana de la Salud. (Tomado de referencia N° 6)

importante en República Dominicana y Haití con más de 400 casos y una tasa de letalidad de 47%⁷. En Venezuela las tasas reportadas para los años 1957-1964, van del 18 al 6 /100.000 habitantes. Una mortalidad de 1.2 a 0.3 por 100.000 habitantes ha sido reportada para los años 1956-1965. En 1992, fue notificado y confirmado el último caso en un niño sin antecedentes de vacunación⁴.

III. Transmisibilidad⁶

La difteria afecta principalmente a los niños y adolescentes, se transmite por vía aérea al hablar, durante la tos y el estornudo de pacientes infectados

o contacto con un portador, menos frecuentemente mediante contacto con lesiones de piel o por fomites. El periodo de transmisibilidad es variable, hasta 4 semanas en pacientes no tratados y de 1 a 2 días en pacientes que han recibido antibiótico adecuado.

IV. Definiciones de caso⁸

- Probable: Paciente con cuadro agudo infeccioso de la orofaríngea con presencia de placa adherente blanco-grisácea en úvula, paladar blando, amígdalas, faríngea o nariz, con o sin linfadenopatía cervical, con o sin fiebre y afectación del estado general.
- Confirmado: Todo caso probable con aislamiento

de bacilo diftérico con prueba de toxigenicidad positiva, o con nexo epidemiológico con un caso confirmado.

- **Compatible:** Es todo caso probable al que no se le realizó seguimiento o no se confirmó con laboratorio ni se demostró la relación epidemiológica con un caso confirmado.
- **Descartado:** Caso probable con examen de laboratorio negativo, o con otro diagnóstico certificado.

V. Manifestaciones clínicas

El período de incubación de la enfermedad varía entre 2 y 5 días, aunque a veces es más prolongado. En la faringe suele observarse una membrana blanco-grisácea, comprometiendo la úvula y el paladar blando, además de faringitis, amigdalitis (generalmente asimétrica), adenomegalia cervical y /o secreción nasal serosanguinolenta (difteria nasal), fiebre, tos “perruna”, debilidad y compromiso del estado general. La difteria extra faríngea puede afectar el oído, y la piel (difteria cutánea)⁹. La infección puede conducir a dificultad para respirar, insuficiencia cardíaca, parálisis e incluso la muerte. La tasa de mortalidad varía de 5 a 30 %, es mayor cuando se demora la pronta instauración del tratamiento⁹.

De acuerdo a su localización la difteria se puede clasificar en: nasal, faríngea y amigdalina, laríngea y cutánea⁶

Difteria nasal: se caracteriza por una secreción nasal mucopurulenta, que puede hacerse sanguinolenta, pudiendo formarse una membrana en el tabique. La difteria nasal sin otra localización es poco frecuente, la sospecha clínica puede pasar inadvertida.

Difteria laríngea: esta forma puede presentarse

aislada (puede no haber lesión faríngea) o puede ser una extensión de la forma faríngea. Es más frecuente en los niños menores de 4 años y se presenta como una ronquera progresiva gradual, tos perruna y estridor. Puede evolucionar hacia la obstrucción faríngea y causar la muerte.

Difteria cutánea (piel): esta es una infección cutánea leve causada por bacilos productores o no de toxina, las otras formas de difteria son causadas por los organismos que producen toxina. Es más frecuente en los trópicos y a menudo se ha relacionado con la pobreza y el hacinamiento. Las personas con difteria cutánea pueden ser una fuente de infección para los demás.

Difteria faríngea y amigdalina

Los sitios más comunes de infección diftérica son la faringe y las amígdalas. La infección en estos sitios por lo general se asocia con absorción sistémica de la toxina. El inicio de la faringitis es insidioso. Los primeros síntomas incluir malestar general, dolor de garganta, anorexia y fiebre de bajo grado. En 2-3 días, se forma una membrana de color blanco azulado, la cual puede cubrir todo el paladar blando, posteriormente la membrana se torna grisácea pudiendo haber hemorragia. La seudomembrana se adhiere firmemente al tejido, los intentos forzados para retirarla causan sangrado. La extensión de las seudomembranas puede resultar en obstrucción en las vías respiratorias. La fiebre no es muy elevada, aunque el paciente puede parecer bastante tóxico. Los pacientes con enfermedad severa pueden desarrollar marcado edema de las áreas sub mandibular y la parte anterior del cuello junto con linfadenopatía, dando una carac-

Figura N° 1



Foto: Cortesía de Dra. Cruz Cordero. Adolescente femenino, con pseudomembranas grisáceas en faringe, unilateral. Edema de cuello. Caso sospechoso de Difteria. Cd Guayana. Octubre de 2016.

Figura N° 2



Foto: Cortesía de Dra. Cruz Cordero. La misma paciente, con 24 horas de evolución.

Figura N° 3



Foto: Cortesía Dra. Cruz Cordero. Caso sospechoso de difteria. Paciente masculino adulto. Cd Guayana. Octubre de 2016

terística apariencia de “cuello de toro”. Si es absorbida suficiente toxina, el paciente puede desarrollar posturación severa, palidez, pulso rápido, estupor y coma, e incluso morir dentro de 6 a 10 días ^{6,9}

Síntomas sistémicos

Los efectos sistémicos incluyen miocarditis, polineuritis y, raramente falla renal. La miocarditis puede ocurrir temprano en el curso de la enfermedad o semanas más tarde, y conducir a insuficiencia cardíaca. Cuando la miocarditis se produce al inicio de la enfermedad, es a menudo fatal. La Neuritis afecta con mayor frecuencia a los nervios motores y generalmente se resuelve completamente. La parálisis del paladar blando es más frecuente durante la tercera semana de la enfermedad. Parálisis de los músculos oculares, extremidades, y diafragma puede ser posterior a la quinta semana. Otras complicaciones incluyen otitis media e insuficiencia respiratoria debido a obstrucción de vías respiratorias, especialmente en niños ^{2,6,9}

Las graves manifestaciones locales y sistémicas de la difteria son producidas por la toxina de la bacteria, la cual se une a una amplia gama de células de mamíferos, incluyendo células epiteliales, nerviosas y musculares. La toxina interfiere con las enzimas necesarias para la síntesis de proteínas, lo que ocasiona daño y muerte celular. Los efectos locales incluyen inflamación severa y pseudomembranas en faringe o laringe, que puede progresar a obstrucción de la vía aérea ^{2,9}.

VI. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de un caso de difteria debe estar basado tanto en los hallazgos clínicos como en el aislamiento e identificación de una cepa de *Corynebacterium diphtheriae* productora de toxina diftérica; buena parte de la severidad de la enfermedad está asociada con la presencia de la toxina, no solo de la bacteria.

Las recomendaciones internacionales⁽¹⁰⁾ para la identificación de un caso de difteria debe cumplir los

siguientes pasos:

1. Identificación microbiológica: de cepa tipo *Corynebacterium diphtheriae*. Es un cocobacilo grampositivo, catalasa positiva, aerobio estricto, que se agrupa en empalizada y en letras chinas. (ver algoritmo para proceso microbiológico recomendado)¹⁰

2. Identificación de toxina diftérica: por alguno de los siguientes métodos:

a. Método de Elek (y sus variantes), es un método de inmunoprecipitación que detecta rápidamente (16-48hs) las cepas toxigénicas de *Corynebacterium diphtheriae*

b. Otras pruebas fenotípicas: EIA (inmunoensayo), InmunoBlot, Bioensayo con Vero Cells, hemaglutinación pasiva, e inmunofluorescencia (la cual ha sido usado en sur américa para detección de posibles portadores en situaciones epidémicas).

3. Los métodos moleculares (genotípicos): de aparición reciente han sido validados como complemento a las pruebas fenotípicas. la mayoría de los estudios publicados de los test moleculares están basados en cepas ya identificadas de *Corynebacterium*, es decir se realiza la confirmación molecular sobre un cultivo ya positivo, hay pocos trabajos donde han presentado resultados positivos utilizando los test moleculares (PCR) en muestras clínicas (exudados o membranas), pero la interpretación de estos resultados todavía no son parte de los estándares internacionales y se usan fundamentalmente como seguimiento epidemiológico para relación de linajes de las cepas problemas.

4. Los métodos serológicos: no han tenido suficiente aceptación debido a la dificultad de interpretación en grupos donde la vacuna se usa de manera rutinaria y esta prueba no es capaz de diferenciar anticuerpos

por vacuna o por infección activa.

Las recomendaciones de la OMS, CDC y UK^{11,12} sobre la vigilancia e identificación de posibles casos de difteria está basada en aislamiento por cultivo y detección de toxina por alguno de los métodos seleccionados, hasta lo momentos la secuencia recomendada es a) cultivo y b) detección de toxina en cepas aisladas (método de Elek) .

Normas o recomendaciones para manejo de muestras de posibles casos de difteria¹³

a. Obtener la muestra del caso sospechoso y contactos cercanos de la nariz, garganta o membranas para cultivo.

b. Obtenga las muestras clínicas para cultivo lo más pronto posible (aun si el tratamiento se ha iniciado).

c. Obtenga muestra tanto de las membranas, como hisopado debajo de las membranas (sitio donde hay mayor cantidad de bacterias).

d. Avise al laboratorio que tiene sospecha clínica *Corynebacterium diphtheriae*.

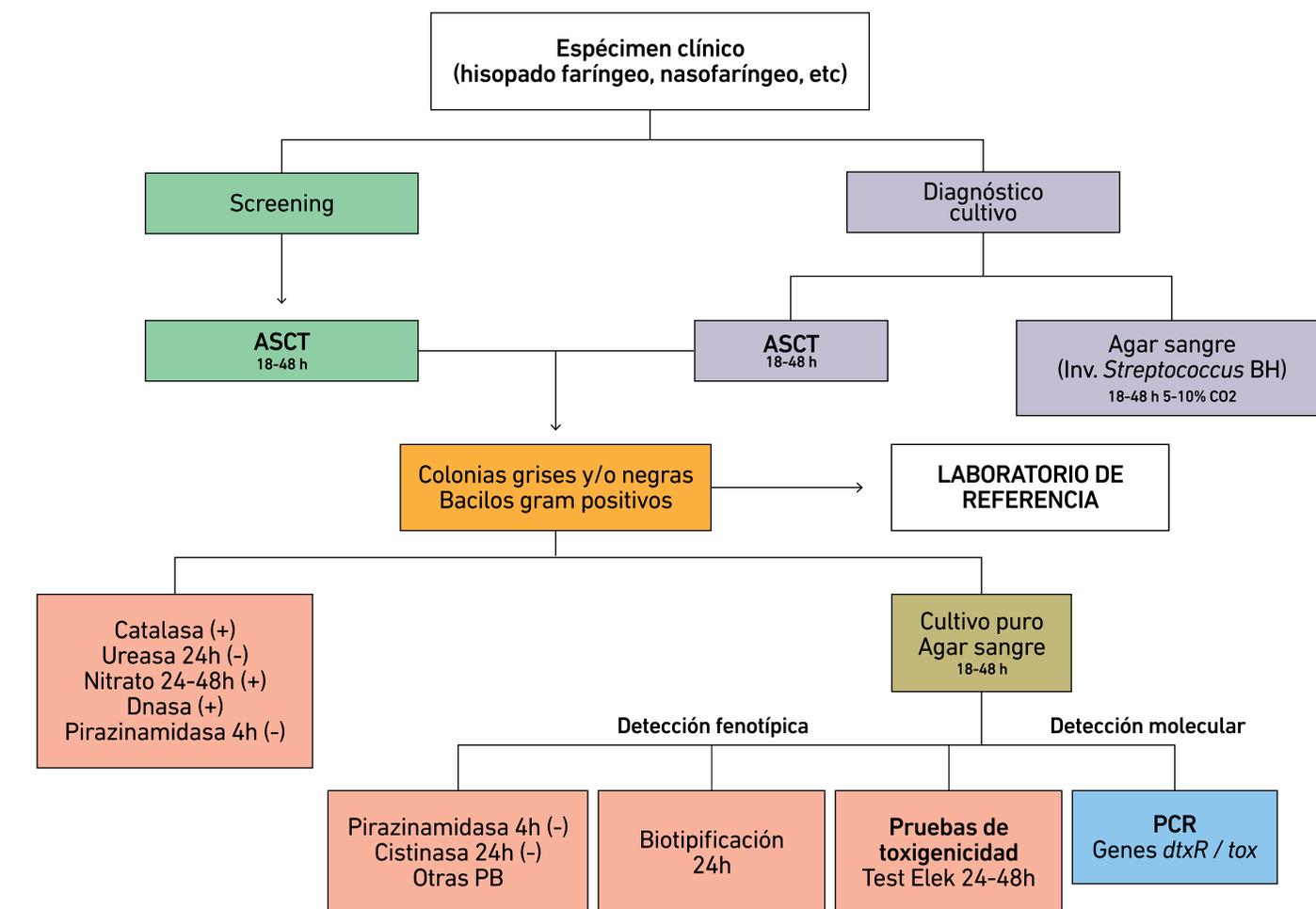
e. Coloque en el envase TODOS los datos epidemiológicos disponibles.

f. Coloque la muestra en medio de transporte y envíela rápidamente, el tiempo es un aspecto crítico para la viabilidad del cultivo de *Corynebacterium diphtheriae*.

g. Si se plantea medir anticuerpos de difteria tome la muestra antes del uso de antitoxina específica.

h. Puede tomar muestras para PCR, de membranas, nariz o faringe con hisopo de Dacron (esta muestra puede durar congelada a 4 grados hasta 6 semanas).

Algoritmo N° 1

Diagnóstico microbiológico de *Corynebacterium diphtheriae*

ASCT: Agar Sangre Cistina Telurito
 PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
 PB: Pruebas bioquímicas

Fuente: Torres Luis y col. *Difteria: Aspectos microbiológicos*.
 Octubre de 2016. ¹⁰

A continuación se presenta algoritmo recomendado para procesamiento microbiológico de una muestra sospechosa de *Corynebacterium diphtheriae*

El diagnóstico diferencial incluye faringe amigdalitis por otros agentes infecciosos como: *Streptococcus beta hemolítico del grupo A*, infección por Epstein barr (puede presentarse con seudomembranas en faringe), angina de Vincent y candidiasis oral, entre otras ².

VII.-Tratamiento

El manejo de un paciente con sospecha de difteria incluye¹⁴:

- Administración de la antitoxina diftérica tan pronto como sea posible después de la prueba de hipersensibilidad; la administración temprana de antitoxina es crítico para la supervivencia.
- El establecimiento del diagnóstico a través de cultivo bacteriano
- Administración de antibióticos
- Intervención específica de apoyo prestando espe-

cial atención a las vías aéreas (incluyendo traqueotomía si es necesario)

- Monitoreo cuidadoso de las alteraciones del ritmo cardíaco u otras manifestaciones de miocarditis.

a) Antitoxina diftérica (ATD) ¹⁴

La decisión de iniciar tratamiento se hace basado en la clínica, sin otra confirmación.

1. Tener disponible equipo para atender shock anafiláctico.
2. Prueba de sensibilidad al suero de caballo.
3. Desensibilización, si es necesario.
4. La antitoxina debe estar entre 32 y 34 C, ni caliente, fría.
5. La dosis es igual para adultos o niños.
6. Disolver en 250 - 500 ml de solución salina 0.9%.
7. Pasarla en 2 a 4 horas I.V.
8. Dosis: Enfermedad faríngea o laríngea de 2 días de duración: 20.000 a 40.000 Unidades Nasofaríngea: 40.000 a 60.000 unidades.
9. Enfermedad sistémica de más de 3 días o con cuello inflamado: 80.000 a 100.000. No es recomendable repetir la dosis inicial, aumenta riesgo de reacciones.
10. La vía intramuscular, solo en casos leves o moderados.
11. Administrar la vacuna, ya que la enfermedad no confiere inmunidad.
12. La profilaxis con ATD en contactos, solo en casos excepcionales, 10.000 Uds.

b) Antibioticoterapia

El tratamiento, deben iniciarse rápidamente, son tan importantes como la antitoxina. El tratamiento debe durar 14 días. En pacientes graves lo ideal es utilizar antibióticos por vía endovenosa. También es importante disponer de las pruebas de sensibilidad a

los antibióticos.

A continuación el tratamiento antibiótico, según las pautas del MPPS (Circular N° 0001)

Hospitalizados

- Penicilina Cristalina:

Niños: 100.000-200.000 Uds /Kg/día, cada 4 horas.

Adultos: 100.000-200.000 Uds /kg/día, cada 4 horas.

Secuenciación al mejorar el paciente o tratamiento ambulatorio.

- Penicilina G procaínica:

Niños: 25.000 a 50.000 /Kg/ día, vía intramuscular, cada 12 horas.

Adultos: 800.000 Uds cada 12 horas.

Alternativas

Antibióticos	Niños	Adultos
Claritromicina	20 mg/Kg IV	VO C/12 horas
Clindamicina	40 mgs/Kg/día cada 6 horas	600 MGS VIV c/6 horas
Vancomicina: dosis máxima 2 grs, ajustar según función renal	30-40 mg/día, diluido en 250 cc de solución en infusión lenta, 4 horas, VIV cada 12 horas.	1 gr, diluido en 500 cc de solución en infusión lenta, 4 horas, VIV cada 12 horas.
Azitromicina	10 mg/Kg VO (vía oral) cada 12 horas	500 mgs/Kg cada 12 horas VO (vía oral)

Prueba de sensibilidad a la ATD: Limpiar el antebrazo con alcohol, escarificar la piel, aplicar una gota de una dilución 1:100 de ATD en solución salina, un control negativo con solución salina, control positivo con histamina, si es posible. Se considera positivo si aparece pápula y eritema 3mm mayor que el control negativo. Si resulta negativo, realizar además, prueba intradérmica con 0.02 ml diluido al 1:1000 o a 1:100

si no tiene antecedentes alérgicos¹⁴.

Si las pruebas de sensibilidad son positivas, iniciar desensibilización por vía I.V. con 0.1 ml de dilución 1:1000 y aumentar progresivamente ¹⁴.

Tratamiento de sostén y tratar las complicaciones.

VIII.-Prevención ⁶

a. Antibioticoterapia: Es importante dar antibióticos profilácticos en contactos estrechos, independientemente de su historia de vacunaciones. En los contactos se puede usar penicilina benzatínica.

b. Vacunación: es la medida más efectiva de prevención de la difteria y de otras enfermedades prevenibles por vacunas.

b) Vacunas contra difteria ¹⁵⁻²³

b1.- Inmunogenicidad y eficacia

Después de una serie primaria (tres dosis en adultos y cuatro dosis en niños, espaciadas adecuadamente), 95% estaría por encima del nivel de protección frente a la enfermedad, definido como > 0,1 UI de antitoxina/ml. La eficacia clínica del toxoide diftérico se ha estimado en 97%. Con el tiempo, los niveles de anticuerpos detectados van disminuyendo, pero podrían persistir títulos protectores al menos hasta 10 años después de la última dosis. En un ensayo clínico realizado en adultos, con administración de la vacuna combinada DTP, se alcanzaron tasas de seroprotección de 90% a las cuatro semanas de finalizada la pauta vacunal.

b2.- Indicaciones

Se recomienda la inmunización universal a partir de los 2 meses de vida (esquema básico: 2, 4, 6 meses de edad, refuerzo a los 15-18 meses de edad y a los 4 a 6 años de edad). Con el uso de la vacuna combinada

DTP o DTPa (acelular); del mismo modo, se indica su administración en:

- Adolescentes que no hayan sido vacunados en la infancia, con la excepción del componente pertussis (a menos que sea la vacuna dTpa para adolescentes y adultos).

- Aquellos en los que la dosis de recuerdo se haya aplicado 10 años antes, con dosis tipo adulto (dT) y pauta similar a la establecida para el toxoide tetánico.

- Familiares y personal sanitario en contacto con un caso, si no han sido vacunados o no han recibido dosis de refuerzo en los últimos 5 años.

- Debe administrarse aun en caso de haberse padecido la enfermedad, ya que ésta no confiere inmunidad permanente.

b3.- Esquema de vacunación

Las vacunas que se aplican hasta los 7 años contiene ≥ 30 UI (unidades internacionales) o entre 10 y 25 Lf (unidades de floculación), que se considera de carga antigénica estándar y se expresa en las vacunas con la letra D.

Las que se utilizan en niños mayores de 7 años de edad, adolescentes y adultos contiene ≥ 4 UI (usualmente 2 UI) o de 2 Lf, que se considera de baja carga antigénica y se expresa con la letra d. Usualmente formas bivalentes (dT) o trivalentes (dTpa: carga reducida de pertussis).

- Pauta de vacunación en la edad infantil: se administrarán tres dosis de DTP o DTPa a partir de los 2 a 3 meses de vida, separadas por un intervalo de 4 a 8 semanas, seguidas de una cuarta dosis de DTPa entre los 15 y 18 meses; y una dosis de DTPa entre los 4 y 6 años de edad. Debe administrarse un refuerzo cada 10 años (dT o TT).

- Pauta de primo vacunación en niños mayores de 7 años y en adultos: se administrarán 3 dosis de dT; las dos primeras separadas por un intervalo de 1 a 2 meses y la tercera entre los 6 meses y un año a partir de la segunda dosis. Debe administrarse una dosis de refuerzo cada 10 años (dT o TT). La interrupción del calendario vacunal o el retraso en dosis subsiguientes no reduce la inmunidad final. No es necesario reiniciar una serie vacunal, independientemente del tiempo transcurrido entre las dosis.

b4.- Via de administración

La DTP y la DT deben administrarse por vía intramuscular. Únicamente pueden aplicarse por vía subcutánea profunda si existe riesgo de hemorragia. La DTPa se administra exclusivamente por vía intramuscular.

b5- Efectos secundarios La frecuencia con la que se presentan es escasa. Los efectos observados después de la administración del toxoide diftérico son:

- Reacciones locales como eritema e induración, con o sin dolor local. Éstas son comunes.
- Consecuencias de hipersensibilidad (tipo arthus) con reacción local importante. Pueden aparecer especialmente en personas que han recibido previamente múltiples dosis de refuerzo.
- Fiebre y otros síntomas sistémicos son poco comunes.
- La forma DT puede presentar, muy rara vez, alteraciones neurológicas como por ejemplo el síndrome de Guillain-Barré.

b6.- Contraindicaciones En general, las señaladas para todas las vacunas:

- No constituyen contraindicación a la vacunación la prematuridad.

- Las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y la administración de agentes inmunosupresores como corticoides, antimetabolitos y radioterapia, pueden disminuir la respuesta inmunológica al preparado, pero no son una contraindicación formal para su administración. En casos de tratamiento inmunosupresor no prolongado debe considerarse la posibilidad de posponer la vacunación hasta un mes después de finalizar el tratamiento.

- En caso de embarazo, se recomienda retrasar la administración de dT hasta el segundo trimestre del embarazo, aunque no existen evidencias de teratogenicidad. Actualmente el uso de dTpa en el embarazo (≥ 27 semanas a 36 semanas de gestación) es práctica general.

A continuación se presentan las vacunas DT y Dt (Tabla N° 1) y las combinadas (Tabla N° 2)

IX. Aislamiento ⁶

El paciente permanecerá en aislamiento respiratorio si padece difteria respiratoria y en aislamiento de contacto en la difteria cutánea, hasta que dos cultivos de muestras de garganta y nariz y de las lesiones en la difteria cutánea, tomados al menos con 24 horas de diferencia y al menos 24 horas después de completar el tratamiento antibiótico, sean negativos. Si no se pueden obtener cultivos el aislamiento se mantendrá hasta 14 días después de iniciado el tratamiento antibiótico adecuado.

Además, todos los objetos que hayan estado en contacto directo con el paciente o con sus secreciones deberán desinfectarse mientras el enfermo

Tabla N° 1. VACUNAS DT y dT: composición presentación y conservación

NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN	PRESENTACIÓN	CONSERVACIÓN
DT-Vax/ DT Coq® (Sanofi -Pasteur) Imovax dT®: adultos (Sanofi -Pasteur)	Toxoide diftérico 30 UI Toxoide tetánico 60 UI Toxoide diftérico 2 lf Toxoide tetánico 10 lf	Fco. amp.0,5 mL (1 dosis)	+2°C a +8°C No congelar
DTPCoq® (Sanofi -Pasteur)	Toxoide diftérico 30 UI Toxoide tetánico 60 UI B. pertussis ≥ 4 UI Timerosal 0,05% Hidróxido de aluminio	Fco. amp.0,5 mL (1 dosis)	+2°C a +8°C No congelar
Vacuna DTP (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel)	Toxoide diftérico 10 lf Toxoide tetánico 15 lf B. pertussis 16 x 109 Timerosal 0,01 % Hidróxido de aluminio	Fco.amp.5mL (10 mL)	+2°C a +8°C No congelar Proteger de la luz
Tritanrix® (GlaxoSmithKline)	Toxoide diftérico 10 lf Toxoide tetánico 25 lf B. pertussis ≥ 4 UI Timerosal 0,01 % Hidróxido de aluminio	Fco. amp.0,5 mL (1 dosis)	+2°C a +8°C No congelar

Fuente: Martín, A. Vacuna DTP. Arch Venez Puer y Pediat. 2000 19 y Manual de vacunas en Latinoamérica.

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Martín. A.

Vacuna difteria, tétanos y tos ferina (DTP). Tercera Edic. Cap.2. Edit. Grafilia,SL. 200522.

Tabla N° 2. Vacunas combinadas

PRODUCTOS	COMPOSICIÓN	PRESENTACIÓN	CONSERVACIÓN
InfarixHexa® (GlaxoSmithKlein)	Hexavalente (acelular) DTPa-HB-VPI/Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2°C a +8°C No congelar
InfarixIPVHib® (GlaxoSmithKlein) Pentact-Hib® (Sanofi -Pasteur)	Pentavalente (acelular) DTPa-VPI/Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2°C a +8°C No congelar
TritanrixHBHib® (GlaxoSmithKlein)	Pentavalente (celular)	Fco. amp. 0,5 mL	+2°C a +8°C
Heberpenta Pentavalente cubana	* DTP-HB/Hib	Fco. Multidosis	No congelar
Pentaxim® (Sanofi -Pasteur)	Pentavalente (acelular) DTPa-VPI -Hib	Fco. amp. 0,5 mL	+2°C a +8°C No congelar
Tetraxim® (Sanofi -Pasteur)	Tetavalente (acelular) DTPa-VPI	Fco. amp. 0,5 mL	+2°C a +8°C No congelar
TetraCoq® (Sanofi -Pasteur)	Tetavalente (celular) DTP-VPI	Fco. amp. 0,5 mL	+2°C a +8°C No congelar

Fuente: Martín, A. Vacuna DTP . Arch Venez Puer y Pediat. 2000 19 y Manual de vacunas en Latinoamérica.

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Martín. A.

Vacuna difteria, tétanos y tos ferina (DTP). Tercera Edic. Cap.2. Edit. Grafilia,SL. 200522.

permanezca en aislamiento. Se recogerán muestras de garganta y nariz y de las lesiones si se sospecha difteria cutánea, para la confirmación de los casos en el laboratorio.

X. MEDIDAS ANTE UN BROTE ^{24,25,26.}

Cuando se declare un brote de difteria deberá hacerse búsqueda activa de casos para asegurar que ningún caso pase inadvertido. Se mantendrá contacto diario con hospitales, laboratorios y colegios para realizar seguimiento activo de cualquier caso sospechoso. Si apareciera más de un caso se procederá a la definición del territorio epidémico, se realizará una descripción temporo espacial de los casos aparecidos y se cumplimentarán las encuestas epidemiológicas.

Los puntos clave para el control de un brote:

- Asegurar una alta cobertura de vacunación en la población afectada diagnóstico y tratamiento rápido de los casos.
- Rápida investigación y administración de profilaxis en los contactos*. Se revisarán las coberturas de vacunación local y nacional para cumplir con los objetivos de la OMS: coberturas al menos del 90% en niños y del 75% en adultos
- Si fuera necesario se implantarán programas de inmunización en adultos, particularmente en personas que se consideren grupos de alto riesgo como el personal sanitario, personal de las fuerzas armadas, maestros, empleados de servicios públicos que mantengan contacto frecuente con el público. Se incluirán como personas de especial sensibilidad, a los indigentes y alcohólicos.
- Si la situación epidemiológica lo exigiese, se incluiría en los programas de inmunización a toda

la población adulta, utilizando vacuna que contenga toxoide diftérico reducido.

***Definición de Contacto**

- Se definirá como contacto a cualquier persona que al menos en los 7 días precedentes haya estado en contacto próximo con un caso de difteria causado por una cepa toxigénica de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* deberá ser considerada en riesgo. Los contactos de los casos debidos a cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* no se consideran en riesgo. Teniendo en cuenta que es necesario un contacto estrecho y prolongado para la transmisión de la enfermedad se considerarán contactos de:

- Alto riesgo: Convivientes en el mismo domicilio, contactos íntimos/sexuales Personal sanitario que haya realizado maniobras de resucitación o que haya manipulado lesiones de difteria cutánea
- Riesgo moderado: Miembros de la familia, amigos, parientes y cuidadores que visiten el domicilio regularmente Personal sanitario que ha estado en contacto con el paciente. Compañeros de la misma clase en el colegio o personas que comparten el mismo despacho en el trabajo. En viajes de varias horas de duración (6-8 horas) los pasajeros que ocuparon asientos contiguos.
- Tras una valoración individualizada de cada situación, la investigación de contactos podría comenzar por los contactos de alto riesgo y continuar por el resto de contactos.

XI. RECOMENDACIONES

- Recomendamos 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 o de enfermedad severa en investigación en el estado Bolívar.

- Proveer el tratamiento recomendado para probable difteria (Antibioticoterapia y antitoxina diftérica) y garantizar el cuidado de los pacientes en hospitales tipo IV, incluyendo atención en Unidades de cuidados intensivos (UCI), para evitar las complicaciones y fallecimientos.

- Garantizar el diagnóstico precoz y adecuado de los casos probables de difteria.

- Identificar los contactos para administrar antibióticos profilácticos y contribuir a yugular el posible brote

- Vacunar a la población infantil del estado Bolívar lo más rápido posible para yugular el posible brote, así como revisar y cumplir la cobertura del plan ampliado de vacunación, incluyendo la vacuna contra la difteria, en la población infantil de todo el país.

- Vacunar a la población susceptible, comenzando por los trabajadores de salud, familiares de pacientes, embarazadas y otros grupos vulnerables a la enfermedad.

- Garantizar el acceso de la población indígena pemòn del Km 33, del estado Bolívar y de localidades cercanas, a la vacunación y a otros métodos de prevención.

- Sensibilizar a los profesionales de salud en relación a la prevención, clínica y diagnóstico de la difteria

- Informar a la comunidad y a la población acerca de esta enfermedad que está afectando a los habitantes del Km 33 y probablemente de localidades cercanas.

- Declarar la alerta sanitaria y epidemiológica en el estado Bolívar, ya que un solo caso en un país sin

difteria es considerado un brote, más de un caso una epidemia.

- Publicar el Boletín Epidemiológico Semanal, el cual se encuentra actualmente suspendido desde la semana 24 del año 2015.

- Convocar a las diferentes Sociedades Científicas (Pediatría, Infectología, Microbiología, Epidemiología, Salud Pública, Otorrinolaringología, Terapia intensiva, Medicina Interna, RSCMV, así como a las Universidades, Academia Nacional de Medicina y Organismos Internacionales (OPS; OMS) para que ayuden en el control de esta enfermedad.

XII. REFERENCIAS

1. FARFOUR, E., BADELL, E., ZASADA, A., HOTZEL, H., TOMASO, H., GUILLOT, S., & GUIZO, N. *Characterization and Comparison of Invasive Corynebacterium diphtheriae Isolates from France and Poland. Journal of Clinical Microbiology*, (2012). 50(1), 173–175. <http://doi.org/10.1128/JCM.05811-11>
2. MACGREGOR RR. CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE. IN: BENNETT JE, DOLIN R, BLASER MJ, EDS. MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES. 8TH ED. PHILADELPHIA, PA: ELSEVIER SAUNDERS; 2015:CHAP 206.
3. ASOCIACIÓN DE MÉDICOS DE SANIDAD EXTERIOR. DIFTERIA. EPIDEMIOLOGÍA Y SITUACIÓN MUNDIAL. 2012. *Disponible en: http://www.amse.es/index.php?option=com_content&view=article&id=94:difteria-epidemiologia-y-situacion-mundial&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50*. Consultado el 17 de

- septiembre de 2016.
4. ADELFA BETANCOURT LUIS ECHEZURÍA. DIFTERIA-TÉTANO-PERTUSIS ARCH VENEZ PUER PED V.74 N.3 CARACAS SEP. 2011.
 5. HEYMANN DL, EDITOR. CONTROL OF COMMUNICABLE DISEASES MANUAL. 19TH EDITION. AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION 2008
 6. OPS. CONTROL DE LA DIFTERIA, LA TOS FERINA, EL TÉTANOS, LA INFECCIÓN POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B Y LA HEPATITIS B GUÍA PRÁCTICA. AÑO 2006. *Disponible en:* <http://www.paho.org/immunization/toolkit/resources/paho-publication/field-guides/Control-de-la-difteria-tos-ferina-tetanos-Haempohilus-influneza-tipo-b-y-HepatitisB.pdf?ua=1>. Consultado el 20 de septiembre de 2016.
 7. CARDENAS R, PRIETO G, VARGAS J, MARTINEZ A. CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE. CARACTERÍSTICAS DE CEPAS AISLADAS RECIENTEMENTE EN MARACAIBO-VENEZUELA. KASMER: VOL. 4 N.2 1972 UNIVERSIDAD DEL ZULIA. MARACAIBO. VENEZUELA
 8. OPS. OMS ECUADOR. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. MANUAL DE NORMAS TÉCNICO - ADMINISTRATIVAS, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS DE VACUNACIÓN Y VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES. ECUADOR. QUITO. 2015. *Disponible en:* http://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=inmunizaciones&alias=598-manual-normas-pai-2&Itemid=599&lang=en. Consultado el 25 de septiembre de 2016.
 9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF VACCINE-PREVENTABLE DISEASES, 13TH EDITION. APRIL 2015. *Disponible* <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>. Consultado el 24 de septiembre de 2016. Consultado el 24 de septiembre de 2016.
 10. TORRES L, MACERO C, LUQUE J, BACALHAU J, CUAICAL N, MARCANO D. DIFTERIA ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS. OCTUBRE DE 2016. CARACAS VENEZUELA (EN PRENSA).
 11. CDC. MANUAL FOR THE SURVEILLANCE OF VACCINE-PREVENTABLE DISEASES. *Disponible en:* <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html>. Consultado el 23 de septiembre de 2016.
 12. A EFSTRATIOU. LABORATORY GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS OF INFECTIONS CAUSED BY CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE AND C. ULCERANS, COMMUN DIS PUBLIC HEALTH 1999; 2: 250-7.
 13. KANSAS DISEASE INVESTIGATION GUIDELINES PAGE 3 OF 6 VERSION 6/2008. *Disponible en:* http://jknkelantan.moh.gov.my/v3/uploads/PD-downloads/diphtheria_investigation_guideline.pdf. Consultado el 23 de septiembre de 2016.
 14. CDC. USE OF DIPHTHERIA ANTITOXIN (DAT) FOR SUSPECTED DIPHTHERIA CASES. *Disponible en:* <http://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf> Consultado el 17 de septiembre de 2016.
 15. PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA: VACCINES. 5TA ED. PHILADELPHIA: WB .SAUNDERS; 2007.

16. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. EN: PICKERING LK, ED. 2003 *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 30 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.*
17. STIEHM ER. PASSIVE IMMUNIZATION. EN: FEIGIN RD, CHERRY JD, EDS. TEXTBOOK OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES. 6TA. ED. PHILADELPHIA: WB SAUNDERS; 2008.
18. STIEHM ER. PASSIVE IMMUNIZATION. EN: FEIGIN RD, CHERRY JD, EDS. TEXTBOOK OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES. 4ª ED. PHILADELPHIA: WB SAUNDERS; 2003.
19. MARTÍN, A. VACUNA DTP (DIFTERIA, TÉTANOS Y TOS FERINA). ARCH VENEZ PUER Y PEDIAT. 2000; 63 (sup. 3): S20-S30.
20. GARCÍA M, A. VACUNA DTP. EN: VACUNAS EN PEDIATRÍA. QUEVEDO L. SEGUNDA EDIC. EDITORIAL PANAMERICANA. BOGOTÁ. <http://www.medicapanamericana.com>. pp.97-104, 2004.
21. SALGADO V, H. MANUAL DE LA INMUNIZACIÓN HUMANA. DTP. Edit. Médica Edimeco S.A. Colombia., pp.154-160. 2001.
22. Manual de vacunas en Latinoamérica. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Martín. A. Vacuna difteria, tétanos y tos ferina (DTP). Tercera Edic. Cap.2. Edit. Grafilia,SL. 2005. Madrid, España: pp. 25-32.
23. CDC. PREVENTING TETANUS, DIPHTHERIA, AND PERTUSSIS AMONG ADULTS: USE OF TETANUS TOXOID, REDUCED DIPHTHERIA TOXOID AND ACELLULAR PERTUSSIS VACCINES. RECOMMENDATIONS OF THE ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP) AND RECOMMENDATION OF ACIP, SUPPORTED BY THE HEALTHCARE INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE (HICPAC), FOR USE OF TDAP AMONG HEALTH-CARE PERSONNEL. *MMWR* 2006;55(No. RR-17):1-33.
24. PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE DIFTERIA. INSTITUTO CATALÁN DE SALUD. CATSALUT. JUNIO.2015
25. HEYMANN DL, EDITOR. CONTROL OF COMMUNICABLE DISEASES MANUAL. 19TH EDITION. AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION 2008.
26. BONNET JM; BEGG NT. CONTROL OF DIPHTHERIA: GUIDANCE FOR CONSULTANTS IN COMMUNICABLE DISEASE CONTROL. HEALTH PROTECTION AGENCY GUIDELINES. COMMUNICABLE DISEASES AND PUBLIC HEALTH 1999. Vol 2 n° 4 http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947407702