

RED DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA COMUNIDAD DE MADRID
Enfermedades de Declaración Obligatoria

PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LA
DIFTERIA

Julio 2023

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Introducción

La difteria es una enfermedad bacteriana aguda que se presenta principalmente como difteria respiratoria, afectando al tracto respiratorio superior (mucosa nasal, amígdalas, laringe o faringe). Con menor frecuencia afecta a la piel (difteria cutánea) o a otras localizaciones (conjuntiva, vagina). La difteria está causada por *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*) y ocasionalmente por *Corynebacterium ulcerans* (*C. ulcerans*) o *Corynebacterium pseudotuberculosis* (*C. pseudotuberculosis*).

El principal factor patógeno del género *Corynebacterium* es su capacidad de producir una exotoxina causante de las manifestaciones locales y de los efectos tóxicos sistémicos. La lesión característica de la **difteria respiratoria** es una membrana que se localiza habitualmente en la faringe, se engrosa, va adquiriendo una coloración blanco-grisácea y puede extenderse hacia la pared posterior de la faringe o de la tráquea. La membrana se hace adherente y al tratar de despegarla sangra con facilidad. No obstante, la membrana faríngea puede no aparecer, particularmente en personas vacunadas. La **difteria cutánea** afecta sobre todo a zonas expuestas y raramente se asocia a signos de toxicidad sistémica. Generalmente es indistinguible de otras dermatosis inflamatorias, aunque a veces puede presentar una evolución hacia una úlcera crónica de bordes bien delimitados y cubierta por una membrana de tejido necrótico, resultando en este caso más sencillo el diagnóstico.

La **gravedad** de la difteria depende de la extensión de las lesiones y de la difusión de la toxina, que puede producir complicaciones como miocarditis, polineuropatías y afectación renal. Otros factores que influyen en la vulnerabilidad frente a difteria son la dosis infectiva, la virulencia de la cepa implicada y el estado inmune de la persona. La letalidad de la enfermedad se estima entre 5% y 10%.

Otros patógenos pueden producir una lesión membranosa en la garganta similar a la diftérica, por lo que procede hacer **diagnóstico diferencial** con faringitis víricas, bacterianas o por hongos, especialmente la faringitis estreptocócica, la “angina de Vincent” (gingivitis ulceronecrosante aguda, provocada por gérmenes anaerobios), mononucleosis infecciosa, sífilis oral o la candidiasis bucofaríngea. En la difteria laríngea, habrá que hacer diagnóstico diferencial con la epiglotitis (causada fundamentalmente por *Haemophilus influenzae* tipo b), el espasmo laríngeo, la presencia de un cuerpo extraño y la laringotraqueítis vírica. En el caso de la difteria cutánea, la baja frecuencia hace necesario realizar diagnóstico diferencial cuando aparecen lesiones cutáneas de evolución tórpida en personas con enfermedades crónicas (diabetes, insuficiencia renal crónica o pacientes con tratamiento inmunosupresor). Hay que investigar el antecedente de contacto con animales, incluidos perros y gatos domésticos.

La difteria sigue siendo endémica en muchas zonas del mundo: zonas de Latinoamérica y región del Caribe, Sudeste Asiático, Oriente Medio y África, áreas donde la cobertura de inmunización infantil con tres dosis de DTP es inferior al 50%. En los últimos brotes ocurridos en EE. UU (1980) y en Europa del Este (1990) se han producido casos en adolescentes y adultos jóvenes mal vacunados. Muchos brotes han afectado a indigentes, alcohólicos y grupos desfavorecidos. Aunque en la mayoría de los países de Europa no hay difteria siguen apareciendo casos en Letonia, Federación Rusa y Ucrania. Incluso en países con altas coberturas de vacunación infantil, la difteria puede reemerger cuando existen fallos en la vacunación de los niños y hay pérdida de inmunidad en los adultos, ya que existe la posibilidad de casos importados, por lo que es fundamental mantener altas coberturas de vacunación. A nivel mundial el objetivo para el control de la difteria es conseguir el 90% de cobertura con tres dosis de vacuna DTP en el primer año de vida.

En España no se habían notificado casos autóctonos de difteria desde 1986, hasta el año 2015, con la identificación de un caso en Cataluña. En este contexto epidemiológico es difícil mantener la sospecha clínica sobre la enfermedad tanto en su presentación respiratoria como en otras localizaciones. Sin embargo, la posibilidad de recibir tanto casos importados como personas que hayan tenido contacto con viajeros procedentes de zonas con casos, hace recomendable extremar las medidas de alerta temprana y el seguimiento de los pacientes con clínica sospechosa.

Agente

Los agentes de la difteria pertenecen al género *Corynebacterium*, que son bacilos aerobios Gram positivos. La enfermedad se produce por la infección de **cepas toxigénicas** de *C. diphtheriae* y con menos frecuencia de *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis*. Se han descrito cuatro biotipos de *C. diphtheriae*: *gravis*, *mitis*, *intermedius* y *belfanti*. El biotipo más frecuente es el *gravis* y todos ellos, salvo el *belfanti*, pueden producir exotoxina. Para que una cepa produzca toxina debe estar infectada por un bacteriófago que contenga el gen de la toxina diftérica (gen "tox"). *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* también pueden producir toxina diftérica, aunque con menos frecuencia. Las **cepas no toxigénicas** pueden convertirse en toxigénicas al ser infectadas por un fago lisogénico de la familia β u otros corinéfagos y existen pruebas de que esta conversión, aunque rara, puede ocurrir en la naturaleza. Las cepas no toxigénicas no suelen producir lesiones locales pero cada vez se está describiendo más su asociación con endocarditis.

Reservorio

El ser humano es el único reservorio de *C. diphtheriae*. El ganado bovino es el reservorio más común de *C. ulcerans*, aunque en los últimos años se ha observado un aumento de infección en animales domésticos, especialmente en gatos.

Modo de transmisión

El principal modo de transmisión de *C. diphtheriae* es el **contacto directo con secreciones respiratorias** de las personas infectadas mediante contacto físico estrecho con un enfermo o con un portador asintomático. En raras ocasiones se transmite por contacto con lesiones u objetos contaminados con secreciones de un enfermo. La transmisión de *C. ulcerans* se produce por el contacto con animales y se ha asociado al consumo de leche cruda; la transmisión persona a persona es excepcional.

La fuente de infección de la difteria pueden ser los **portadores asintomáticos** (personas infectadas con *C. diphtheriae* en la nariz o garganta sin síntomas). El estado de portador asintomático es importante para perpetuar la difteria y en zonas endémicas hasta el 3,5% de la población llega a ser portador. En cambio, en los países donde no se dan casos es extremadamente raro el aislamiento del microorganismo en personas sanas.

Período de transmisibilidad

La difteria respiratoria puede ser contagiosa desde 7 días antes del inicio de síntomas. Los pacientes no tratados son infecciosos durante 2-3 semanas y los portadores crónicos pueden diseminar microorganismos durante 6 meses o más a través de las secreciones faríngeas. Un tratamiento antibiótico apropiado consigue rápidamente la eliminación de los microorganismos.

Período de incubación

Generalmente dura entre 2 y 7 días, aunque puede ser más largo.

Susceptibilidad

Aunque la enfermedad y la infección asintomática pueden inducir inmunidad duradera no siempre es así, por lo que es necesario vacunar a los enfermos de difteria durante la convalecencia. La inmunidad natural frente a difteria está mediada por anticuerpos frente a toxina diftérica, fundamentalmente del tipo IgG.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

1. Detectar, investigar, caracterizar y controlar todos los casos aislados y los brotes de difteria.
2. Identificar agrupaciones de individuos susceptibles frente a difteria.

Definición de caso

Criterio clínico

Cualquier persona con alguna de las siguientes formas clínicas:

- **Difteria respiratoria:** enfermedad del tracto respiratorio superior (laringitis, nasofaringitis o amigdalitis) Y presencia de una membrana o pseudomembrana en la zona inflamada.
- **Difteria cutánea:** lesión ulcerosa crónica no progresiva de bordes bien delimitados y cubierta por una membrana de tejido necrótico.
- **Difteria de otras localizaciones:** lesión en conjuntiva o en otras mucosas.

Criterio de laboratorio

Aislamiento en una muestra clínica de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* o *Corynebacterium pseudotuberculosis* **productores de toxina**.

- **Pruebas fenotípicas:** el **test de Elek** se utiliza para clasificar una cepa de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* como productora de toxina.
- **Pruebas genotípicas:** los test basados en la **PCR** no demuestran que la cepa sea toxigénica, ya que algunos aislamientos poseen el gen *tox* de la toxina, pero biológicamente no lo expresan. En estos casos un resultado positivo en la amplificación del gen *tox* por PCR deberá ser interpretado con cautela y deberá ser confirmado mediante un método fenotípico.

Criterio epidemiológico

Vínculo epidemiológico con un caso confirmado.

Clasificación de los casos

Difteria Respiratoria:

Caso sospechoso: persona que satisface los criterios clínicos de difteria respiratoria.

Caso probable: persona que satisface los criterios clínicos de difteria respiratoria y tiene vínculo epidemiológico con un caso confirmado (humano o animal).

Caso confirmado: persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio.

Difteria Cutánea y de otras Localizaciones

Caso sospechoso: no procede.

Caso probable: no procede.

Caso confirmado: persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio.

Otras definiciones para la investigación epidemiológica

Definición de brote

Dada la situación epidemiológica en nuestro país, **la aparición de un solo caso de difteria a efectos de investigación e intervención se considerará brote**, dado que requiere instaurar inmediatamente medidas de control tales como aislamiento y tratamiento del caso, vacunación y profilaxis de los contactos.

Definición de contacto

Cualquier persona de estos dos grupos que al menos en los 7 días precedentes haya estado en contacto con un caso de difteria causado por una cepa toxigénica de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis*. Las personas expuestas a casos debidos a cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* no se consideran contactos de riesgo.

Es necesario un contacto estrecho y prolongado para la transmisión de la enfermedad, por lo que se pueden dividir los contactos en dos grupos:

- 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.
- Contactos de 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, pero no ha realizado maniobras de resucitación ni ha manipulado lesiones de difteria cutánea.
 - 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 con el caso.

La investigación de contactos diferentes a los arriba descritos no es útil y no está indicada.

MODO DE VIGILANCIA

En la Comunidad de Madrid los casos de **difteria** son de declaración obligatoria **urgente con datos individualizados** de acuerdo con la Orden 9/1997, de 15 de Enero, de la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales, por lo que toda sospecha de caso se debe comunicar por el medio más rápido posible a al Área de vigilancia y control de Enfermedades Transmisibles (teléfono: 91 370 08 88, correo electrónico: epidemiologia.vigilancia@salud.madrid.org) de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid si es en horario laboral de mañana (de 8:00 a 15:00 horas) y durante las tardes, noches, sábados, domingos y festivos al [Sistema de Alerta Rápida en Salud Pública \(SARSP\)](#) llamando al 061. Los datos a recoger sobre los casos se incluyen en la Encuesta Epidemiológica.

El Área de vigilancia y control de Enfermedades Transmisibles notificará de forma urgente al Centro Nacional de Epidemiología los casos **descartados** y casos **sospechosos, probables y confirmados** de difteria respiratoria y los casos confirmados de difteria cutánea o de difteria de otras localizaciones. Los casos de difteria respiratoria también se notificarán de manera urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad.

No se notificarán los aislamientos de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* o *Corynebacterium pseudotuberculosis* no productores de toxina. Tampoco se notificará el estado de portador asintomático.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

MEDIDAS PREVENTIVAS

A. Vacunación

Antes de la introducción de la vacuna, la difteria causaba epidemias cada diez años que afectaban sobre todo a los niños en los meses fríos del año. La vacunación es la estrategia más eficaz para la prevención de la enfermedad. Se realiza con el **toxoides diftérico**, que es la toxina diftérica modificada que ha perdido su capacidad tóxica, pero mantiene su capacidad inmunógena. Proporciona inmunidad frente a toxina diftérica, aunque se observa pérdida de la inmunidad con el tiempo. La administración de una dosis de recuerdo produce una respuesta inmune secundaria que asegura protección individual incluso después de un largo periodo de tiempo tras la primovacunación. La vacuna es muy efectiva en la prevención de la enfermedad grave y de la mortalidad, pero no protege frente a la colonización nasofaríngea, por lo que se estima que su efectividad total frente a la enfermedad clínica es de un 70%-90%.

En España, la vacunación frente a difteria se introdujo en 1945 con bajas coberturas de vacunación; en 1965 se realizaron campañas de vacunación infantil con vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina (DTP) que alcanzaron coberturas del 70%. En el primer calendario de vacunación infantil, aprobado en 1975, se incluían tres dosis de vacuna DTP en el primer año de vida. En 1996 se introdujo la 4ª dosis a los 15-18 meses. En el año 2001 se modificó el calendario y se introdujo una 5ª dosis de DT ó DTP a los 4-6 años.

La CM publicó su primer calendario de vacunación infantil en el año 1994 añadiendo una cuarta dosis de vacuna DTP a los 18 meses de edad. En 1996 se cambió la edad de la primovacuna pasando a ser a los 2, 4 y 6 meses. En el año 2000 se añadió una quinta dosis a los 4 años. En mayo del 2011 se cambió la vacuna de alta carga (DTPa) por la de baja carga (dTpa) a los 4 años y se añadió una dosis de dTpa a los 14 años. El calendario común de vacunación infantil aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en marzo de 2013 recomendó la segunda dosis de refuerzo a los 6 años. La CM adoptó esta recomendación en mayo de 2013. El 1 de junio de 2015 ante un problema internacional de suministro de vacuna dTpa se eliminó la dosis de recuerdo de los 14 años. Desde enero de 2017, siguiendo las recomendaciones del calendario común de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, se suprime la dosis de los 6 meses y se adopta un esquema de dos dosis de primovacuna (2 y 4 meses) más una dosis de recuerdo que se adelanta desde los 18 a los 11 meses. Por tanto, la pauta de vacunación de los nacidos a partir del 1 de julio de 2016 vigente en la Comunidad de Madrid consiste en 3 dosis de vacuna hexavalente a los 2, 4 y 11 meses de edad, una dosis de vacuna DTPa a los 6 años y una dosis de vacuna dT a los 14 años.

En relación con el calendario de vacunación en adultos, en personas que tienen completo el calendario infantil, con 5 dosis de vacuna que contienen el antígeno frente al tétanos y la difteria, se administrará una única dosis de recuerdo en torno a los 60 años. Los adultos con una historia incierta de primovacuna con dosis de tétanos o tétanos-difteria deben comenzar o completar dicha serie. La primovacuna del adulto consiste en tres dosis en pauta 0, 1, 6 meses. En caso de primovacuna incompleta se completará la serie con vacuna Td hasta alcanzar un total de 3 dosis (no es necesario reiniciar la pauta, “dosis puesta, dosis que cuenta”). En personas primovacunadas, se administrarán 2 dosis de recuerdo con un intervalo entre 1 y 10 años entre dosis para completar 5 dosis. Ante una **mujer embarazada** no vacunada ó con pauta de vacunación incompleta se seguirán las recomendaciones de la vacunación del adulto.

Una dosis de tétanos-difteria-pertussis acelular para adultos (**dTpa**) debe sustituir una de las dosis de recuerdo de Td, si no la hubieran recibido con anterioridad, o debe administrarse de forma adicional en personal sanitario en contacto con prematuros o con recién nacidos que precisen hospitalización (actividad profesional en áreas de obstetricia y neonatología y sus áreas de urgencia), personas con trasplante de órgano sólido o en espera del mismo, cáncer/hemopatías malignas en situación de inmunodepresión y en mujeres embarazadas. La administración de la vacuna dTpa se recomienda entre las semanas 28 y 36 de gestación, con el fin de que la transferencia de anticuerpos al recién nacido le proteja frente a Bordetella pertussis en los primeros meses de vida. La vacuna se administrará en cada embarazo independientemente de su estado previo de vacunación.

Vacunación frente a difteria y tétanos de adultos sin dosis previas

1ª dosis	2ª dosis	3ª dosis	1º recuerdo (4ª dosis)	2º recuerdo (5ª dosis)
Tan pronto como sea posible	Al menos 1 mes después de la 1ª dosis	Al menos 6 meses después de la 2ª dosis	10 años tras la 3ª dosis (mínimo 1 año tras la 2ª dosis)	10 años tras la 4ª dosis (mínimo 1 año tras la 3ª dosis)

MEDIDAS DE CONTROL ANTE UN CASO Y SUS CONTACTOS

Las medidas de control deben establecerse de forma urgente sobre el caso y sobre sus contactos con objeto de detener la transmisión.

Control de los casos

- **Confirmación microbiológica:** se recogerán muestras de **exudado orofaríngeo y nasal**, además de las **lesiones** si se sospecha difteria cutánea. Las muestras se enviarán al Centro Nacional de Microbiología (ver anexo). Ante las infecciones causadas por cepas toxigénicas de *C. ulcerans* se investigarán también antecedentes de contacto con animales y/o consumo de leche cruda, en colaboración con los servicios veterinarios correspondientes. Cuando se identifique un *C. diphtheriae no toxigénico* debe considerarse como un patógeno potencial. Si el paciente tuviera síntomas, debe iniciarse el tratamiento antibiótico. No es necesario asegurarse de la negativización de los cultivos ni investigar los contactos.
 - **Precauciones de transmisión por gotas** de los casos de difteria respiratoria y **de contacto** de los casos de difteria cutánea. Cuando el caso se confirme microbiológicamente se mantendrá el aislamiento 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 las precauciones se mantendrán 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 permanezca en aislamiento.
 - **Administración de antitoxina diftérica:** la inmunización pasiva con inmunoglobulina específica (antitoxina) neutraliza la toxina circulante. Existe una buena correlación entre el nivel de antitoxina y el grado de protección frente a difteria clínica (parámetro subrogado de protección). El mínimo título protector de anticuerpos frente a toxina en una muestra de suero es de 0,01 UI/ml. La antitoxina no neutraliza la toxina fijada a los tejidos, por lo que el éxito del tratamiento de un caso sospechoso de difteria respiratoria depende de su rápida administración. Es clave que se administre tan pronto como se sospeche el diagnóstico, después de tomar las muestras clínicas, pero sin esperar a que haya confirmación de laboratorio. La letalidad y la frecuencia de complicaciones, como miocarditis o polineuropatías, están directamente asociadas con el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la administración de la antitoxina. La antitoxina diftérica es un antisuero hiperinmune producido en caballos, por lo que antes de su administración se recomienda realizar pruebas de hipersensibilidad. Las dosis y las vías de administración de la antitoxina diftérica deberán ajustarse a las indicaciones del fabricante del producto. En general, la dosis varía entre 20.000 y 120.000 unidades dependiendo de la extensión de las lesiones y de los días de evolución de la enfermedad. Con la administración intravenosa se alcanzan antes las concentraciones sanguíneas terapéuticas por lo que se prefiere esta vía a la intramuscular. La antitoxina no está recomendada como quimioprofilaxis y no existe consenso en cuanto a su uso en el tratamiento de la difteria cutánea. En las situaciones en las que se considere necesario administrar antitoxina diftérica, deberá ser solicitada al departamento de Medicamentos Extranjeros de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- ☐ **Tratamiento antibiótico:** es necesario para eliminar el microorganismo, detener la producción de toxina y reducir la transmisión, pero no sustituye a la antitoxina. El tratamiento antibiótico se mantendrá durante 14 días.
- **Vacunación:** los casos deberán vacunarse antes de abandonar el hospital. Dependiendo de su estado de vacunación se iniciará o se completará pauta de vacunación frente a difteria siguiendo el calendario vigente.

Control de los contactos

- **Búsqueda activa:** cuando se produce un caso de difteria es necesario prevenir la aparición de casos secundarios y detectar portadores asintomáticos susceptibles de transmitir la bacteria. Las medidas de control deben mantenerse mientras que se investiga la toxigenicidad de la cepa. 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. En todos los contactos se recogerá información sobre el estado de vacunación, antecedentes de enfermedad y antecedentes de viaje, ya que un contacto podría ser la fuente de infección del caso.
- **Recogida de muestras:** antes de comenzar la quimioprofilaxis antibiótica se recogerán muestras de exudado nasal y faríngeo, así como muestras de cualquier herida o lesión en la piel. La tasa de portadores de *C. diphtheriae* toxigénico entre contactos familiares pueden llegar a ser del 25%.
- **Adopción de precauciones de transmisión y tratamiento:** los contactos que sean portadores de una cepa toxigénica deben ser aislados y tratados como los casos. Además, se identificará a los contactos estrechos de los portadores y se adoptará en ellos las mismas medidas de prevención que con los contactos de un caso. Una vez pasadas 24 horas de la finalización del tratamiento antibiótico en los portadores, se recogerán **dos muestras de exudado nasal y orofaríngeo** (así como de cualquier herida o lesión en la piel) con un intervalo de tiempo de al menos 24 horas entre ambas. Los que continúen con cultivo positivo deberán recibir un tratamiento adicional de 10 días con eritromicina oral y enviar posteriormente muestras para un nuevo cultivo.
- **Vigilancia activa** durante los diez días posteriores a la última exposición. Deberá incluir diariamente la inspección de garganta en busca de membranas y la medición de la temperatura corporal. Se podrá llevar a cabo en forma de “autovigilancia” por parte del contacto.
- **Administración de profilaxis antibiótica:** está indicada en los contactos estrechos del caso. Puede realizarse con penicilina o con eritromicina:
- **Penicilina:** una sola dosis de 600.000 unidades de penicilina benzatina intramuscular para niños <6 años y de 1.200.000 unidades para ≥6 años.
- **Eritromicina:** 40 mg/Kg/día de eritromicina para niños y 1 g/día para adultos, repartidos en varias tomas durante 7-10 días. También se pueden utilizar otros macrólidos como claritromicina o azitromicina. Esta pauta tiene el riesgo de que no se complete el tratamiento, especialmente al tratarse de personas asintomáticas.
- **Vacunación:** todos los contactos recibirán lo antes posible una dosis de toxoide diftérico (a menos que hubieran sido vacunados en los 12 meses previos), y completarán, si procede, la pauta de vacunación siguiendo el calendario vigente de la Comunidad de Madrid.

MEDIDAS DE CONTROL ANTE UN BROTE

Cuando se declare un brote de difteria deberá hacerse búsqueda activa de casos para asegurar que ninguno 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 son:

- Asegurar una alta cobertura de vacunación en la población afectada. 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
- Diagnóstico y tratamiento rápido de los casos.
- Rápida investigación y administración de profilaxis en los contactos.

Si fuera necesario se implantarán **programas de inmunización en adultos**, particularmente en personas que se consideren grupos de alto riesgo, como el personal sanitario, profesores, empleados de las Administraciones que mantengan contacto frecuente con el público, etc. 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.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonmarin I, Guiso N, Fleche-Mateos A, Patey O, Patrick AD, Levy-Bruhl D. Diphtheria: a zoonotic disease in France? *Vaccine*. 2009; 27:4196-200.
- 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 nº 4. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947407702
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. Chapter 6: Diphtheria. 12th Ed. 2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/dip.html>
- Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid Dirección General de Salud Pública. *Calendario de Vacunación para toda la Vida*; 2023. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_calendario_de_vacunacion_para_toda_la_vida.pdf
- Dias AA, Santos LS, Sabbadini PS, Santos CS, Silva Junior FC, Napoleao F, et al. *Corynebacterium ulcerans* diphtheria: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide. *Rev Saude Publica*. 2011; 45:1176-91. Disponible en: http://www.scielosp.org/pdf/rsp/v45n6/en_2848.pdf
- Diphtheria: Manual for the management and control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. 1994. ICP/EPI 038(B). Disponible en: http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/0602170624_001.pdf
- ECDC Guidance. Scientific panel on childhood immunisation schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination 2009. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf
- ECDC. First Annual Meeting of the Diphtheria Surveillance Network in Europe (EDSN). Stockholm, March 2011. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1108_MER_Diphtheria_2011.pdf
- Efstratiou A, Engler KH, Mazurova IK, Glushkevich T, Vuopio-Varkila J, and Popovic T. Current Approaches to the Laboratory Diagnosis of Diphtheria. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;181(Suppl 1):S138-45. Disponible en: http://jid.oxfordjournals.org/content/181/Supplement_1/S138.full.pdf
- Efstratiou A, George RC. Laboratory guidelines for the diagnosis of infections caused by *Corynebacterium diphtheria* and *C. ulcerans* Health Protection Agency Guidelines. *Communicable Disease and Public Health* 1999. Vol 2 nº 4. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1197637081250
- Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf>
- Fredlund H, Norén T, Lepp T, Morfeldt E, Henriques Normark B. A case of diphtheria in Sweden, October 2011 *EuroSurveill*. 2011;16(50):pii=20038. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20038>
- Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. *Vacunación en población adulta*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf
- Heymann DL, editor. *Control of communicable diseases manual*. 19th Edition. American Public Health Association 2008.

- Immunisation against infectious disease - 'The Green Book' - 2006 updated edition. Diphtheria Chapter 15. Update November 2009. Department of Health. United Kingdom Government. Disponible en: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108818.pdf
- Immunoglobulin Handbook. Diphtheria. Diphtheria Antitoxin. Health Protection Agency United Kingdom Update April 2009. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947367611
- MacGregor RR. Corynebacterium Diphtheriae. En Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Mandell, Douglas y Bennett, eds 6th ed. Vol. 2; 2006, pp: 2457-65.
- Maltezou HC, Wicker S, Borg M, Heining U, Puro V, Theodoridou M, et al. Vaccination policies for health-care workers in acute health-care facilities in Europe. Vaccine. 2011;29:9557-62
- Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad. Datos de coberturas de vacunación en España. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
- Perkins S, Cordery R, Nixon G, Abrahams A, Andrews J, White J, Efstratiou A, Anaraki S. Investigations and control measures following a non-travel-associated case of toxigenic *C. diphtheriae*, London, United Kingdom, December 2009-January 2010. Euro Surveill. Disponible en: 2010;15(16):pii=19544.<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19544>
- Rous SW et al. Chapter 22: Laboratory Support for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. In: CDC. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Manual, 4th edition, 2008. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt22-lab-support.html>
- Rousseau C, Belchior E, Broche B, Badell E, Guiso N, Laharie I, Patey O, Lévy-Bruhl D. Diphtheria in the south of France, March 2011. Euro Surveill. 2011;16(19):pii=19867. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19867>
- Tejpratap S. P. Tiwari. Chapter 3: Diphtheria. In: CDC. Health Information for International travel. 2012. Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/diphtheria.htm>
- Tejpratap S.P. Tiwari. Chapter 1: Diphtheria. In: CDC. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Manual, 5th edition, 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html>
- Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf
- Wagner KS, Stickings P, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Sesardic D, et al. A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. Vaccine. 2009;28: 14-20.
- Wharton M, Vitek CR. Toxoide diftérico. En: Plotkin, Orenstein, Picazo. Vacunas, edición española. 2009.
- White Joanne. Epidemiology of diphtheria and related infections in EU, 2009. First Annual Meeting of the European Diphtheria Surveillance Network (EDSN). ECDC, Stockholm, March 2011. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1108_MER_Diphtheria_2011.pdf
- WHO. Diphtheria vaccines. WHO position paper. Weekly Epidemiol Rec, 2006; 81:21-32. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf>
- WHO. The immunological basis for immunization series. Module 2. Diphtheria. In: Immunization, Vaccines and Biologicals. Geneva, 2009. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597869_eng.pdf

ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE DIFTERIA

DATOS DE FILIACIÓN

Nombre: _____ Apellido 1: _____ Apellido 2: _____
Sexo: Hombre Mujer Fecha de nacimiento: ____/____/____ Edad: _____ Meses Años
País de nacimiento: España
 Otros, especificar: _____ Año de llegada a España: _____
Nacionalidad: _____ Teléfono 1: _____ Teléfono 2: _____
Domicilio: _____ Nº: _____ Piso: _____
Municipio: _____ Código postal: _____ Distrito: _____ Zona Básica: _____
Provincia: _____ Comunidad Autónoma: _____ País: _____

DATOS DEL CASO

Fecha de inicio de síntomas: ____/____/____ Fecha de diagnóstico clínico: ____/____/____
Clasificación del caso: Sospechoso Probable Confirmado
Criterios de clasificación: Clínico Laboratorio Epidemiológico
Ingreso hospitalario (estancia de al menos una noche, no generan estancias las camas de observación de urgencias):
 Sí ⇨ Hospital: _____ Servicio _____
Nº historia clínica: _____
 No Fecha de ingreso: ____/____/____ Fecha de alta: ____/____/____
Evolución: Curación
 Secuelas, especificar secuelas: _____
 Fallecimiento, especificar fecha de fallecimiento: ____/____/____
Situaciones de interés epidemiológico:
 Albergue/Indigente Trabajador de centro sanitario Residencia (mayores, menores, ...)
 Ascendencia extranjera, especificar país de ascendencia: _____
 Otras, especificar: _____
Colectivo de interés: _____
Asociado a otro caso o brote (detallar la información sobre el caso o brote asociado):
 Sí, especificar: _____
 No
Ubicación del riesgo (lugar posible de exposición o adquisición de la enfermedad):
 Coincide con el domicilio
 Diferente del domicilio
Lugar: _____
Dirección: _____ Nº: _____ Piso: _____
Municipio: _____ Código postal: _____ Distrito: _____ Zona Básica: _____
Provincia: _____ Comunidad Autónoma: _____ País: _____

DATOS DEL NOTIFICADOR

Nombre: _____
Centro de Trabajo: _____
Municipio: _____ Teléfono: _____ Fecha de declaración: ____/____/____

DATOS DE LABORATORIO

Técnica diagnóstica	Muestra*	Resultado	Fecha toma muestra	Fecha resultado
Detección de toxina	_____	_____	___/___/_____	___/___/_____
Aislamiento	_____	_____	___/___/_____	___/___/_____
Detección ácido nucleico	_____	_____	___/___/_____	___/___/_____

***Muestras:** exudado faríngeo, exudado nasal, lesión cutánea, membrana.

Agente causal:

Corynebacterium diphtheriae *Corynebacterium ulcerans* *Corynebacterium pseudotuberculosis*

Biotipo de *C. diphtheriae*:

belfanti *intermedius* *gravis* *mitis*

Envío de muestra al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR): Sí No

Identificador de muestra del declarante al LNR: _____

Identificador de muestra en el LNR: _____

DATOS DE VACUNAS

INFORMACIÓN SOBRE EL ESTADO VACUNAL:

Estado vacunal desconocido

Paciente no vacunado

Paciente vacunado ⇒ Nombre comercial: _____

Nº dosis _____ Fecha última dosis: ___/___/_____ Lote: _____

Vacunación documentada: NO documentada Algunas dosis Todas las dosis

VALORACIÓN DEL ESTADO VACUNAL DEL CASO:

Vacunación correcta para la edad: Sí No

¿Tiene recomendación de vacunación por indicación médica o de otra índole?

Sí ⇒ Vacunación correcta por esta indicación: Sí No

No

DATOS ESPECÍFICOS DE DIFTERIA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:			Sí	No	NS/NC				Sí	No	NS/NC
Dolor faríngeo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Membrana faríngea adherente con inflamación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Edema de cuello	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Adenopatías cervicales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Celulitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Ronquera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Epiglotitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Estridor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Lesión cutánea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Coma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Miocarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Neumonía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Neuritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Osteomielitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Postración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Artritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sepsis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Tos intensa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Otra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			⇒ Especificar: _____					

COMPLICACIONES: Sí No NS/NC

LOCALIZACIÓN FUNDAMENTAL:

Cutánea Faríngea Laringotraqueal Nasal Tonsilar

Otras localizaciones ⇒ Especificar: _____

TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

Antibiótico Antitoxina Antitoxina sp

Tratamiento anterior a la toma de muestra: Sí No

OCUPACIÓN DE RIESGO (aquella que genera un riesgo de transmisión de la enfermedad a otras personas):

Trabajador de escuela/guardería Atiende a personas enfermas Trabajador sanitario

EXPOSICIÓN:

Contacto con un enfermo o infectado (portador) Contacto con persona procedente de zona endémica

Contacto con animal, tejidos de animales, o derivados.

Tipo de animal: Gato Perro Animal de granja Otro ⇒ Especificar: _____

DATOS DE VIAJE:

Viaje durante el periodo de incubación (2-7 días previos al inicio de los síntomas): Sí No

Lugar del viaje: País: _____ C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

Fecha de ida: - - _____ Fecha de vuelta: - - _____

OBSERVACIONES

FICHA RESUMEN DE VIGILANCIA DE DIFTERIA

PERÍODOS DE INCUBACIÓN Y TRANSMISIBILIDAD

- **Período de incubación:** entre 2 y 7 días, aunque puede ser más largo.
- **Período de transmisibilidad:** desde siete días antes del inicio de síntomas. Los casos no tratados pueden ser infecciosos durante 2-3 semanas y los portadores durante 6 o más meses.

DEFINICIÓN DE CASO

- **Criterio clínico:**
 - Difteria **respiratoria:** enfermedad del tracto respiratorio superior (laringitis, nasofaringitis o amigdalitis) Y presencia de una membrana o pseudomembrana en la zona inflamada.
 - Difteria **cutánea:** lesión ulcerosa crónica no progresiva de bordes bien delimitados y cubierta por una membrana de tejido necrótico.
 - Difteria de **otras localizaciones:** lesión en conjuntiva o en otras mucosas.
- **Criterio de laboratorio:** Aislamiento en una muestra clínica de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* o *Corynebacterium pseudotuberculosis* productores de toxina.
 - **Pruebas fenotípicas:** el **test de Elek** se utiliza para clasificar una como productora de toxina.
 - **Pruebas genotípicas:** los test basados en **PCR** deberán confirmarse con un método fenotípico.

MODO DE VIGILANCIA

- **Tipo de caso:** Descartado, sospechoso, probable y confirmado.
- **Periodicidad:** Urgente
- **Modalidad:** Datos individualizados

MANEJO DE LOS CASOS

- **Confirmación microbiológica** mediante recogida de muestras de exudado orofaríngeo y nasal (difteria respiratoria) y/o lesiones (difteria cutánea).
- **Adopción de precauciones de transmisión por gotas** en difteria respiratoria y **de contacto** en difteria cutánea. Las medidas se mantendrán hasta pasadas 24 horas de la finalización del tratamiento antibiótico con 2 muestras negativas o hasta transcurrido 14 días del inicio del tratamiento antibiótico.
- **Administración de antitoxina diftérica:** la dosis varía entre 20.000 y 120.000 unidades dependiendo de la extensión de las lesiones y de los días de evolución de la enfermedad. Neutraliza la toxina circulante.
- **Tratamiento antibiótico:** es necesario para eliminar el microorganismo, detener la producción de toxina y reducir la transmisión. No sustituye a la antitoxina. Se mantendrá durante 14 días.
- **Vacunación:** los casos deberán vacunarse antes de abandonar el hospital. Dependiendo de su estado de vacunación se iniciará o se completará pauta de vacunación siguiendo el calendario vigente.

MANEJO DE LOS CONTACTOS

- **Búsqueda activa** comenzando por los contactos de alto riesgo y continuando por el resto de contactos.
- **Recogida de muestras** orofaríngeo y nasal (difteria respiratoria) y/o lesiones (difteria cutánea) antes de iniciar la profilaxis antibiótica.
- **Adopción de precauciones de transmisión y tratamiento:** los contactos que sean **portadores** de una cepa toxigénica deben ser aislados y tratados como los casos.
- **Vigilancia activa** durante los 10 días posteriores a la última exposición. Deberá incluir diariamente la inspección de garganta en busca de membranas y la medición de la temperatura corporal.
- **Administración de profilaxis antibiótica:** está indicada en los contactos estrechos del caso
 - **Penicilina:** una sola dosis de 600.000 unidades de penicilina benzatina intramuscular para niños <6 años y de 1.200.000 unidades para ≥6 años.
 - **Eritromicina:** 40 mg/Kg/día de para niños y 1 g/día para adultos, en varias tomas durante 7-10 días. También se puede utilizar claritromicina o azitromicina.
- **Vacunación:** todos los contactos recibirán lo antes posible una dosis de toxoide diftérico (a menos que hubieran sido vacunados en los 12 meses previos), y completarán, si procede, la pauta de vacunación siguiendo el calendario vigente.

ANEXO 1 - MUESTRAS CLÍNICAS PARA EL ESTUDIO DE LA DIFTERIA

1. Extracción de muestras

- **Muestras para cultivo:** el cultivo es clave para la confirmación de difteria.
 - **Muestras clínicas de los casos:** en cuanto se sospeche difteria hay que recoger exudado nasal, de la garganta y de las membranas si las hubiere (de debajo de la membrana donde se suele concentrar la bacteria). Las muestras deben recogerse con dos hisopos, que pueden ser de dacron o de alginato cálcico, para cada localización. Deben recogerse incluso en los casos en los que ya se haya iniciado el tratamiento antibiótico, aunque preferiblemente se deben recoger antes. En la difteria cutánea se recogerán también muestras de las lesiones. Las muestras deben ser enviadas rápidamente al laboratorio para cultivo en un medio apropiado (Amies gel, Cary Blair, Stuart o similar).
 - **Muestras clínicas de los contactos:** se recogerán exudado nasal y de garganta de todos los contactos estrechos expuestos a un caso sospechoso de difteria. El aislamiento de *C. diphtheriae* toxigénico en los contactos puede ayudar a confirmar el diagnóstico cuando el cultivo del paciente sea negativo.
- Todos los cultivos positivos para *C. diphtheriae* deberán biotiparse. En todos los cultivos positivos para *Corynebacterium* deberá investigarse la **toxigenicidad** de la cepa mediante pruebas fenotípicas (técnica de referencia) o genotípicas (técnica alternativa).
 - **Pruebas fenotípicas:** El método de referencia es el **test de Elek** convencional o modificado. Sin embargo, en la actualidad no está disponible de forma convencional por lo que cualquier cepa sospechosa de ser toxigénica deberá ser remitida al laboratorio de referencia. Este test proporciona resultados definitivos en 24-48 horas.
 - **Pruebas genotípicas:** basadas en la detección del **gen de la toxina** mediante PCR. Ofrecen las ventajas de la rapidez, sencillez y facilidad de interpretación y están disponibles en muchos laboratorios. Se pueden realizar sobre los aislamientos, los frotis o sobre las muestras de la membrana. Sin embargo, no demuestran si la cepa expresa la toxina diftérica por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela, ya que algunos aislamientos de las especies toxigénicas de *Corynebacterium* poseen el gen de la toxina, pero biológicamente no la expresan. Por ello **un resultado positivo por PCR se confirmará, siempre que sea posible, mediante un test fenotípico.**
- **Muestras para serología:** la medición del nivel de anticuerpos (Ac) frente a la toxina diftérica en suero en un caso sospechoso de difteria, antes de que se le haya administrado antitoxina puede ayudar a confirmar el diagnóstico, particularmente cuando el cultivo es negativo. Si los títulos de Ac son bajos (<0,01UI/ml) o indetectables no debe excluirse el diagnóstico de difteria. Cuando los títulos son altos (>0,1UI/ml) es muy improbable que *C. diphtheriae* cause una enfermedad sistémica. En cualquier caso, **la serología no debe entenderse como una prueba diagnóstica para la confirmación de difteria.**

2. Envío de muestras al Centro Nacional de Microbiología

- Se utilizará la aplicación informática **GIPI**. Se seguirán las instrucciones para el envío y tipo de muestras; todo ello de acuerdo con los permisos establecidos para los responsables de las comunidades autónomas. La dirección y teléfonos de contacto son:

Área de Orientación Diagnóstica
Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Carretera Majadahonda-Pozuelo, km 2
28220 Majadahonda-Madrid-ESPAÑA
Tfo: 91 822 37 01 - 91 822 37 23- 91 822 3694
CNM-Área de Orientación Diagnóstica <cnm-od@isciii.es>