

Difteria en Venezuela: análisis de las manifestaciones clínicas y evolución de una serie de casos

AC Guillén¹, T Navas², A Carvajal³, M Carballo³, J Mota⁴, G Bravo⁴, JS Castro⁵, RA Strauss⁶, J Torres⁷, S Vielma⁸, E Hernandez⁹, ND López¹⁰, MG López¹⁰, L Aurenty¹⁰, VE Nava¹¹, MA Rosas¹², TJ Drummond¹³, E Hernández¹⁴, SY López¹⁵, PJ Quijada¹⁶, JM Barboza¹⁷

RESUMEN

Objetivo: Analizar las manifestaciones clínicas y evolución de los casos sospechosos o confirmados de Difteria en Venezuela. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal y multicéntrico en los estados Anzoátegui, Bolívar, Carabobo, Distrito Capital, Lara, Mérida, Miranda y Zulia, se siguieron 48 pacientes sospechosos o confirmados para difteria y se describieron sus características clínicas. **Resultados:** 54,2 % fueron de sexo femenino, 2 de ellas embarazadas, 1 de ellas falleció. La localización más frecuente de lesiones fue la faríngea, sin embargo se observaron otras como la tonsilar, laringotraqueal, nasal y cutánea. Todos los pacientes recibieron antibióticos pero solo 32 toxina antidiférica. Solo 11 pacientes tenían esquema vacunal completo y 18 presentaron complicaciones. El 18,8 % de la muestra falleció y el resto egresó sin secuelas. **Conclusiones:** El brote de difteria en Venezuela sigue activo, las cifras de pacientes afectados invitan a implementar estrategias de control a través de la inmunización de susceptibles, erradicación de portadores asintomáticos, diagnóstico temprano, reporte obligatorio, atención y manejo adecuado de los infectados.

Palabras clave: Brote, difteria, evolución, manifestaciones, complicaciones

SUMMARY

Objective: To analyze the clinical manifestations and evolution of suspected or confirmed cases of Diphtheria in Venezuela. **Methods:** A prospective, observational, descriptive, longitudinal and multicentric study was conducted in the Venezuelan's states of Anzoategui, Bolivar, Carabobo, Capital District, Lara, Merida, Miranda and Zulia. The time 1 of the investigation was at the hospital admission and the final time was at discharge. During the hospitalization, the follow-up was performed. **Results:** 48 patients were followed and all of them had suspected or confirmed Diphtheria. 45,5 % were men and 54.2 % were female, 2 of them were pregnant, and 1 of them died. The most frequent location of lesions was the pharyngeal, however other location were observed such as tonsillar, laryngotracheal, nasal and cutaneous. All patients received antibiotics but only 32 diphtheria antitoxin. Only 11 patients had a complete vaccination scheme and 18 (36 %) had complications. 18.8 % of the sample died and the rest withdrew without sequelae. **Conclusions:** The diphtheria outbreak in Venezuela is still active, the number of affected patients invite to implement strategies of control through the immunization of susceptibles, eradication of asymptomatic carriers, early diagnosis, mandatory reporting, care and adequate management of the infected.

Key words: Outbreak, diphtheria, evolution, features, complications

¹Médico Internista-Residente de Infectología Hospital Vargas de Caracas. ²Médico Internista Hospital General del Oeste. ³Especialista en Infectología Hospital Universitario de Caracas. ⁴Residente de Infectología Hospital Universitario de Caracas. ⁵Médico Internista-Infectólogo, Instituto de Medicina Tropical UCV. ⁶Médico Internista-Investigador asociado al Departamento de Epidemiología en Enfermedades Infecciosas del Instituto de Medicina Tropical Bernhard Nocht de Hamburgo. ⁷Profesor titular Instituto Medicina Tropical UCV Unidad de Infectología. ⁸Médico Inmunólogo y Microbiólogo, Coordinadora de Laboratorio de Salud Pública y de Microbiología Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). ⁹Jefe del laboratorio de Salud Pública del estado Mérida. ¹⁰Jefe de Unidad de Terapia

Intensiva Pediátrica y Director de Postgrado de medicina Crítica Pediátrica Hospital Raúl Leoni, Ciudad Guayana. ¹⁰Especialista en Infectología Pediátrica Hospital JM de Los Ríos. ¹¹Residente del 4to año de Otorrinolaringología Hospital Universitario de Maracaibo. ¹²Infectólogo Pediatra Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera. ¹³Especialista en Infectología Pediátrica Hospital Universitario de Caracas. ¹⁴Médico Internista Hospital Universitario de Caracas. ¹⁵Médico Geriatra Ambulatorio Don Felipe Ponte Cabudare. ¹⁶Médico Internista, Residente de posgrado de Medicina Intensiva IAHULA. ¹⁷MSc en Inmunología. Adjunto al Departamento de Epidemiología del IAHULA.

INTRODUCCIÓN

La difteria es una enfermedad infectocontagiosa, mediada por toxina, prevenible por vacuna, cuya presencia en el mundo ha disminuido por lo que se dificulta su diagnóstico ⁽¹⁾.

La historia de la enfermedad tiene enormes ejemplos de avances en salud pública, incluyendo la interacción humano-animal representada por la clásica carrera de Alaska que llegó hasta Nome donde participaron 20 hombres y 150 perros para poder ofrecer la antitoxina a esa población con un brote severo ⁽²⁾.

Existen formas clásicas descritas: respiratoria, cutánea, ocular y también se describe el portador asintomático. Este último es un problema poco planteado y responsable de la diseminación de la enfermedad en sobre todo en sitios de baja cobertura vacunal.

El diagnóstico se rige principalmente por las descripciones clásicas; por esta razón, es fácil cuando se tiene en frente un paciente de cualquier edad con pseudomembrana o membrana típica, pero queda la inquietud acerca de cuáles pueden ser otras formas de presentación clínica a la luz de las realidades que se vive actualmente.

A pesar de que los casos se presentan con mayor frecuencia en la infancia y en adultos jóvenes, sin predominancia de género, se han descrito otros grupos etarios susceptibles como por ejemplo adultos mayores de 50 años con inadecuada o nula inmunización y quienes deberían ser vacunados por constituir un eslabón débil en la cadena epidemiológica ⁽³⁾.

Otra condición importante a destacar es el embarazo, ya que la difteria es una enfermedad grave en estas pacientes. La difteria respiratoria y/o infección vulvo-vaginal pueden ocurrir durante cualquier trimestre del embarazo, al término o en el período posparto ⁽⁴⁾.

El uso de antitoxina diftérica es crucial, y se indica de acuerdo a protocolos previamente establecidos ⁽⁵⁾. En los casos graves de la enfermedad la mortalidad es mayor del 50 %; por ello, el tratamiento precoz con antitoxina diftérica y antimicrobianos se recomienda en todos los pacientes incluyendo la embarazada con sospecha de difteria.

En este último grupo infección se asocia con aborto, parto prematuro, muerte neonatal y muerte materna, complicaciones que se estiman en un tercio de las sobrevivientes ⁽⁶⁾. Las mujeres con difteria respiratoria en la culminación del embarazo o en el posparto pueden transmitir la infección a sus neonatos ⁽⁷⁾. Cuando ocurre un brote de

difteria neonatal en una institución, todos los recién nacidos deben recibir profilaxis antidiftérica ⁽⁸⁾. La vacuna antidiftérica es recomendación formal durante el embarazo y se ha demostrado que los anticuerpos maternos se transfieren de manera eficiente al feto ⁽⁶⁾. Adicionalmente, varios estudios indican que la antitoxina materna (anticuerpos maternos) transplacentaria brinda a los recién nacidos protección contra la difteria en el momento del nacimiento si su madre es inmune ⁽⁹⁾.

La mayoría de las complicaciones en difteria, incluyendo la muerte, son atribuibles a los efectos de la toxina. La severidad de la enfermedad y de las complicaciones están generalmente relacionadas con la extensión de la enfermedad local. Una vez absorbida la toxina, afecta órganos y tejidos distantes del sitio de la invasión. Las complicaciones más frecuentes son miocarditis y neuritis. La primera se puede presentar temprano en la enfermedad o semanas luego del inicio de la enfermedad, y se manifiesta como alteraciones en el ritmo cardíaco y/o la conducción, también puede resultar en una insuficiencia cardíaca. Cuando ocurre tempranamente suele ser fatal. La neuritis afecta mayormente a nervios motores y usualmente suele resolverse sin secuelas. La parálisis del paladar blando es más frecuente durante la tercera semana de enfermedad y la parálisis de los músculos oculomotores, extremidades y diafragma pueden ocurrir, incluso, después de la quinta semana. Por otro lado, también están descritas la neumonía e insuficiencia respiratoria como consecuencia de parálisis diafragmática, y otras complicaciones que incluyen otitis media y falla ventilatoria por oclusión de la vía aérea, especialmente en infantes ⁽¹⁰⁾.

Recientemente se señala que la cobertura vacunal necesaria es del 86 % para prevenir brotes de la enfermedad ⁽¹¹⁾. Los portadores asintomáticos en una región de cobertura vacunal insuficiente son la explicación de la diseminación de la enfermedad. Por esa razón debe plantearse el despistaje en contactos y algunas maniobras de identificación de estos portadores porque además de la vacunación adecuada es la única vía para minimizar los brotes.

Han existido múltiples brotes de la enfermedad sobre todo en refugios, entre los últimos documentados está el de 2017 en Yemen y Bangladesh. Este último llegó a 2 526 casos con 27 muertos y ha sido considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el más grande hasta la fecha. Para 2015 la presentación documentada en refugiados había sido la forma cutánea; sin embargo, es importante señalar que esta es también una

forma de transmisión de la difteria y un marcador inequívoco de la pobreza e insalubridad de los países de origen de los refugiados ⁽¹¹⁾. Otros autores han demostrado en cultivos de formas crónicas la capacidad de formación de toxina por parte de los *Corynebacterium diphtheriae* provenientes de muestras cutáneas ⁽¹²⁾. Este punto señala la importancia del diagnóstico de esta forma clínica para minimizar la diseminación de la enfermedad ⁽¹³⁾.

Desde mediados del año 2016 varias sociedades científicas venezolanas y extranjeras alertaron sobre un brote de infección por *C. diphtheriae*, una enfermedad de la cual en nuestro país no hubo reporte de casos por 20 años o más (último caso reportado en Venezuela en el año 1992) ⁽¹⁴⁾. Para la fecha por lo menos 18 alertas epidemiológicas nacionales se han hecho a través de estas sociedades, incontables las realizadas por organismos internacionales, pero no por parte de los entes gubernamentales, garantes de la salud de la nación ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Datos publicados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recientemente afirman que en Venezuela, el brote de difteria sigue activo. Desde julio de 2016 y hasta la semana epidemiológica 16 de 2018 se notificó un total de 1 716 casos sospechosos (324 casos en 2016, 1 040 en 2017 y 352 en 2018), de los cuales 1 086 fueron confirmados por laboratorio (350 casos) o nexo epidemiológico (736 casos), 160 fallecieron (17 en 2016, 103 en 2017 y 40 en 2018): tasa de letalidad acumulada del 14,7 % ⁽¹⁸⁾.

No solo preocupa el hecho de que Venezuela siga ocupando el primer lugar en casos notificados en el continente, sino que casos reportados en países vecinos como Colombia (niño de 3 años, caso confirmado y fallecido en la primera semana de enero de 2018 en el Departamento de la Guajira) sean importados desde este país. Los casos venezolanos se han registrado en todos los grupos etarios, pero la población más afectada está en el grupo de 5 a 39 años, donde la mayor incidencia corresponde al grupo de 5 a 19 años ⁽¹⁹⁾.

La OMS señala la importancia de investigar los brotes para entender la epidemiología y determinar por qué ocurrieron (por ejemplo: fallas en las vacunas, fallas al inmunizar, acumulación de susceptibles, déficit en la inmunidad, nuevas cepas toxigénicas) y asegurar de este modo el apropiado manejo de la situación aplicando estrategias contentivas y correctivas ⁽²⁰⁾.

Todo lo expuesto anteriormente hace imperativo que los médicos en toda la extensión del territorio nacional documenten, publiquen y compartan su experiencia ante una enfermedad reemergente,

con alta tasa de letalidad y por sobre todas las cosas prevenible, prácticamente desconocida desde el punto de vista de la práctica clínica para quienes hacen vida médica desde las últimas tres décadas.

Por esta razón, se realizó un seguimiento de la evolución clínica de 48 pacientes venezolanos durante el año 2017 y primer semestre del 2018 en diferentes regiones del país, con sospecha o confirmación (por resultados de cultivos o técnicas moleculares) de difteria y se describieron sus características demográficas, formas clínicas de presentación, complicaciones, terapéutica recibida, estatus vacunal y desenlace, con la intención de poder diseñar mejores estrategias diagnósticas y terapéuticas para controlar el brote que nos aqueja. Sin olvidar, la imperativa necesidad de una vacunación adecuada que será el medio de mayor fuerza para erradicar nuevamente la enfermedad en Venezuela.

Objetivo general

Analizar las manifestaciones clínicas y evolución de los casos sospechosos o confirmados de Difteria en Venezuela

Objetivos específicos

1. Caracterizar la epidemiología y demografía
2. Describir las manifestaciones clínicas, así como el desenlace y las complicaciones.
3. Clasificar los pacientes según la definición internacional.
4. Describir la terapéutica recibida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal y multicéntrico.

Población y muestra

La población ha estado representada por todos los pacientes con presentación clínica sugestiva de infección por *C. diphtheriae* en Venezuela durante el segundo semestre de 2017 y primer semestre de 2018, y la muestra fue intencional y no probabilística. de pacientes de cualquier edad y género, y estuvo constituida por 48 pacientes cuyo abordaje y seguimiento se realizó por parte de sus médicos tratantes en las diferentes regiones del país participantes en el estudio (Anzoátegui, Bolívar, Carabobo, Distrito Capital, Lara, Mérida, Miranda, Zulia).

Criterios de inclusión

- Datos clínicos, epidemiología y/o microbiología que definan al paciente como casos sospechosos o confirmados de infección por *Corynebacterium diphtheriae*.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin documentación clínica de su evolución y desenlace.

Procedimiento

Luego de la aprobación del consentimiento informado, se tomaron los datos relativos a la investigación tomando como tiempo uno el ingreso al hospital y tiempo final el egreso hospitalario. Los datos fueron recolectados a través de su introducción por los investigadores en una ficha digital realizada en Google Forms® de Google Suite Enterprise, posteriormente depurados en Microsoft Excel®, y finalmente procesados en el programa estadístico IBM SPSS Statistics® versión 20.

Tratamiento estadístico

Los resultados fueron expresados según la naturaleza de la variable en frecuencias relativas y absolutas, medidas de tendencia central si eran continuas, y en medidas de proporción si eran cualitativas.

Conflicto de intereses

No se declararon conflictos de intereses por parte de los autores en esta publicación.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 48 pacientes. La edad media de la muestra fue de 18,83 años \pm 15,34 DS, con una edad mínima de 1 año y máxima de 66 años. En cuanto al género 22 (45,8 %) fueron masculinos y 26 (54,2 %) del sexo femenino de estas, 2 cursaban con una gestación simple y sus respectivas edades gestacionales fueron 30 semanas y 6 semanas, la última falleció.

La procedencia correspondió a 15 pacientes del Estado Carabobo, 12 del Distrito capital, 7 del Estado Miranda, 6 del Estado Mérida, 3 del Estado Bolívar, 3 del Estado Zulia y 1 del Estado Anzoátegui. De la totalidad de los casos 13 (27,08 %) se confirmaron mediante cultivo microbiológico o PCR.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la localización mas frecuente correspondió a la faríngea en 22 pacientes, seguida por la tonsilar en 11, la combinación faríngea-tonsilar en 10, 1 nasal, tres fueron laringotraqueales y una cutánea facial con compromiso ocular a nivel de vértex orbitario, nasal y faríngeo. En la Figura 1 puede apreciarse una serie de imágenes de pacientes incluidos en la muestra con diversas manifestaciones clínicas observadas.

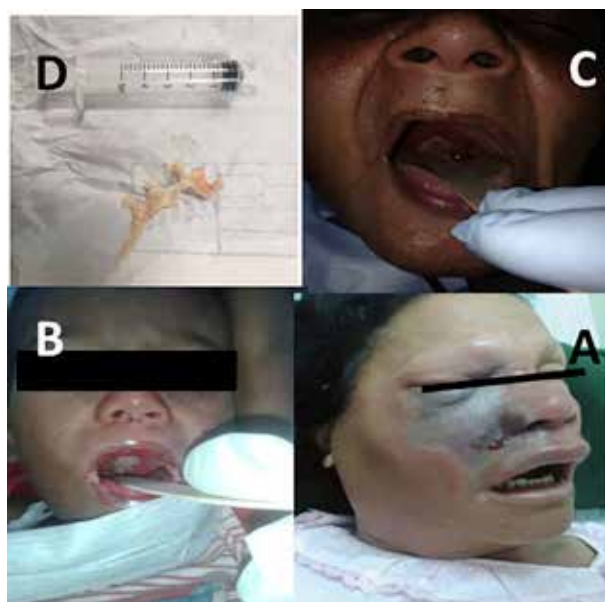


Figura 1. A: Membrana de paciente pediátrica fallecida. B: Paciente de 66 años en quién se observa compromiso faríngeo-tonsilar. C: Paciente pediátrica con evidente compromiso faríngeo-tonsilar, fallecida posteriormente. D: Difteria cutánea complicada con síndrome de vértex orbitario.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con antibióticos, 45 en monoterapia y 3 en esquemas combinados (Tabla 1).

Tabla 1 Tratamiento antibiótico

Esquema antimicrobiano Recibido	n	%
Macrólidos	5	10,41
Penicilina Benzatínica	9	18,75
Penicilina cristalina	30	62,50
Penicilina cristalina+Clindamicina	2	4,16
Penicilina cristalina+Penicilina		
Benzatínica	1	2,09
Vancomicina	1	2,09
Total	48	100,0

Del total de la muestra solo 32 pacientes recibieron antitoxina diftérica y las dosis recibidas pueden observarse en la Tabla 2.

Solo 11 (22,9 %) pacientes refirieron haber recibido el esquema de vacunación completo para su edad. En los restantes, 19 (39,6 %) desconocía su estatus de vacunación antidiftérica y 18 (37,5 %) no estaban vacunados o poseían esquema de vacunación incompleto (Tabla 3).

Tabla 2. Dosis de ATD recibida

Dosis en Unidades (Uds)	n	%
40 000	6	18,8
60 000	13	40,6
80 000	7	21,9
100 000	3	9,4
120 000	3	9,4
Total	32	100,0

Tabla 3. Estatus de Inmunización

Estatus de inmunización	n	%
No vacunado o esquema incompleto	18	37,5
Esquema completo para la edad	11	22,9
Desconoce estatus vacunal	19	39,6
Total	48	100,0

Entre las complicaciones observadas estuvieron la obstrucción de la vía aérea, la miocarditis, manifestaciones neurológicas, síndrome de vértex orbitario, nefritis tubulointersticial y shock séptico que se distribuyeron según se detalla en la Tabla 4.

Tabla 4. Complicaciones observadas en la muestra

Complicación	N
Miocarditis	3
Obstrucción de vía aérea	10
Neurológicas	2
Otras	3*

*1 paciente presentó síndrome del vértex orbitario, 1 shock séptico y 1 nefritis tubulointersticial.

Respecto al desenlace, 39 pacientes egresaron vivos y 9 fallecieron durante la hospitalización. Las muertes correspondieron a las complicaciones del síndrome de vértex orbitario en 1 paciente, 3 por miocarditis y 5 por obstrucción de la vía aérea.

DISCUSIÓN

Para las nuevas generaciones de médicos realizar el diagnóstico de difteria es un reto, dado que no existía suficiente experiencia clínica en el país, debido a que esta enfermedad tenía por lo menos 20 años de erradicación.

Esta recolección de casos correspondió a 48 pacientes cuyos orígenes representan a zonas

muy pobladas de Venezuela. En estas áreas existe personal preparado para realizar el diagnóstico y prestar la atención requerida. Cabe preguntarnos cuál será la realidad a nivel de la atención primaria y existe suficiente pericia para analizar, diagnosticar y planificar la atención preventiva y/o curativa que esta enfermedad requiere. Esta reflexión es de vital importancia y puede ser una de las razones que explica la prolongación en el tiempo del brote de difteria. Por tal motivo, debe incentivarse la educación y difusión de las pautas científicas para lograr la adecuada atención de estos pacientes.

Para analizar los aspectos preventivos, encontramos que en esta serie de casos solo 11 pacientes tenía esquema de inmunización completo acorde a su edad, este dato es preocupante al comparar las medidas tomadas en otros brotes ocurridos durante el siglo 20 en el mundo industrializado, en los que los programas de vacunación prácticamente erradicaron por si solos la difteria y se requiere un mínimo de 86 % de cobertura para controlar la enfermedad en un área geográfica determinada; solo así, se sufrirían las que se importen de países con menor cobertura y sería mucho más controlable a nivel de salud pública^(5,11).

La edad de la mayoría los pacientes estudiados corresponde a niños y adultos jóvenes, generando esto gran preocupación debido a que se refleja el déficit vacunal que explica la severidad del brote. Respecto al género no hubo predominancia en ninguno de ellos. La edad máxima (66 años) estuvo representada por un adulto mayor proveniente del Estado Mérida y sufrió la forma tonsilar.

En el mundo entero, los casos sospechosos de difteria son de notificación obligatoria, en países como Brasil debe realizarse en las primeras 24 horas de hospitalización del paciente y esta vigilancia epidemiológica tiene como uno de sus objetivos el aislamiento del 100 % de las cepas y el envío a un laboratorio de referencia nacional desde donde se obtiene la confirmación de los casos. Para esta investigación, solo 13 casos pudieron corroborarse mediante cultivo o PCR, lo que señala una seria limitante ante un brote de la magnitud que vive el país en la actualidad, sobre todo porque no existe a nivel nacional una pauta clara de cómo actuar ni un sistema de transporte para que las muestras no solo se puedan tomar, sino que lleguen a su destino en el tiempo requerido y en el mejor estado para su procesamiento⁽²¹⁾.

Lo observado en esta revisión coincide con las formas frecuentes descritas en la literatura con franco predominio de la forma faríngea. La mayoría de los autores describen los casos clásicos de difteria respiratoria como enfermedad

membranosa faríngea de insidiosa aparición con fiebre y adenopatías cervicales ⁽¹⁾. Farizo y col., describen ⁽²²⁾ que la localización laríngea suele deberse a extensión de enfermedad faríngea y ocurre más comúnmente en niños, tendencia similar a la observada en este estudio en el que la presentación faríngea fue la más prevalente y los casos laringotraqueales se observaron en 3 pacientes pediátricos.

Es importante señalar que los criterios clínicos de diagnóstico fueron similares en los casos confirmados como en los sospechosos; razón por la cual, tal y como se describe en la literatura fueron tratados según las pautas establecidas. Sin embargo el 40 % de los que recibieron antitoxina diftérica, pudieron estar subdosificados a la luz de la descripción clínica y la relación de dosis recibida. Razón suficiente para insistir en que este medicamento esté disponible en el país en cantidad suficiente acorde al brote, para poder administrar las dosis requeridas para cada paciente y minimizar las complicaciones. En cuanto al tratamiento antibiótico, el 81,25 % recibió alguna forma de penicilina en monoterapia, seguido por macrólidos en un 10 %, Vancomicina o combinaciones constituyeron el resto de esquemas antibióticos utilizados, aunque en mucho menor porcentaje.

La forma ocular pura no fue observada ni la cutánea crónica en esta serie. La forma cutánea que se diagnosticó fue atípica, aguda y se relacionó probablemente por continuidad con expresión nasal, faríngea y compromiso del vértex orbitario. En la literatura no se describen prácticamente formas agudas de difteria cutánea, motivo por el cual, la característica y comportamiento clínico de esta en particular, tiene gran importancia diagnóstica y epidemiológica. Por otro lado, Koopman y col. advirtieron sobre la actuación de lesiones cutáneas como reservorios de cepas toxigénicas en el trópico ⁽²³⁾.

Un dato olvidado en los análisis de la mayoría de las series de casos son los portadores sanos. En un país con la situación higiénica y de salud de Venezuela es de vital importancia tomar en cuenta esta población. Estos pacientes facilitan la diseminación a través de toda la geografía y en aleación perfecta con la baja cobertura vacunal ofrecen el medio ideal para gestar brotes, la fórmula que condujo a la realidad nacional actual. En esta población se encuentran también los médicos que atienden todo tipo de pacientes convirtiéndolos, muy probablemente también, en una parte del problema.

Desde 1970 algunas series de casos han reportado una mortalidad alrededor del 10 %,

sin embargo; en esta serie la mortalidad fue del 18,8 % que es prácticamente el doble. ⁽¹⁾ La explicación a esta cifra se relaciona probablemente con la baja disponibilidad de antitoxina diftérica y queda por evaluar en investigaciones futuras el papel de estados comorbidos, nutricionales y otros agravantes que son de vital importancia en la interpretación clínica. En estos pacientes el poco porcentaje de vacunados adecuadamente para su edad fue una constante, lo que es bien conocido como factor de riesgo de mortalidad en esta patología.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El brote de difteria en Venezuela sigue activo, las cifras de pacientes afectados y la mortalidad invitan a implementar estrategias de control a través de la información a la población, formación continuada y actualizada al personal de salud, inmunización de susceptibles, erradicación de portadores asintomáticos, diagnóstico temprano, reporte obligatorio, atención y manejo adecuado de los infectados.

REFERENCIAS

1. Partha PD, et al. Recent Outbreaks of Diphtheria in Dibrugarh District, Assam, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016 Jul, Vol-10(7): DR01-DR03. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20212.8144
2. Basil H. Aboul-Enein1 & William C. Puddy2 & Jacquelyn E. Bowser3 The 1925 Diphtheria Antitoxin Run to Nome - Alaska: A Public Health Illustration of Human-Animal Collaboration. *J Med Humanit* DOI 10.1007/s10912-016-9428-y
3. Epp C, Aoki F. Fatal diphtheria in an older woman. *Can Med Assoc J*, Vol. 132, March 15, 1985. Consultado el 18 de abril de 2018.
4. Dabrowski E. Diphtheritic vulvovaginitis in the course of pregnancy. *Ginekol Pol*. 1956;27:705-708.
5. CDC. Expanded Access Investigational New Drug (IND) Application Protocol: Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria Cases. 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf>. Consultado el 29 de mayo de 2018.
6. Murphy T, Slade B, Broder K, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce M, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Among Pregnant and Postpartum Women and Their Infants Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2008. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5704a1.htm>. Consultado el 29 de mayo de 2018.
7. Hersh J. A case of laryngeal diphtheria complicating the puerperium. *Am J Obstet Gynecol*. 1933;25:133-136.
8. Curtin M. Neonatal diphtheria. *Child Health Clinic*, City Hall, cork. November 27, 1952.
9. Baraff LJ, Leake RD, Burstyn DG, Payne T, Cody CL, Manclark CR, St Geme JW Jr. Immunologic response to early and routine DTP immunization in infants. *Pediatrics*. 1984;73:37-42.

10. Weinbaum C. *Corynebacterium diphtheria*. Centers for Disease Control and Prevention Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition. 2015. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>
11. Matsuyama R, Akhmetzhanov A, Endo A, Lee H, Yamaguchi T, Tsuzuki S, et al. (2018), Uncertainty and sensitivity analysis of the basic reproduction number of diphtheria: A case study of a Rohingya refugee camp in Bangladesh, November–December 2017. *PeerJ* 6:e4583; DOI 10.7717/peerj.4583
12. Halgreen Eiset A, Wejs C. Review of infectious diseases in refugees and asylum seekers—current status and going forward. *Eiset and Wejse Public Health Reviews*. 2017;38:22.
13. Abdul Rahim N, Koehler A, Shaw D, Graha C. Toxigenic cutaneous diphtheria in a returned traveler. 2014. *Commun Dis Intel* 38;4: E298 -300. Consultada el 19 de julio de 2017 en [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-cdi3804-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi3804e.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-cdi3804-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi3804e.pdf)
14. Herrera I. Posible brote de difteria en Venezuela después de 24 años de erradicada. *Crónica.Uno*. Septiembre de 2016. Disponible en: <http://cronica.uno/alertan-posible-brote-difteria-luego-24-anos-erradicada/lertan>
15. Benoist A, White J, Efstratiou A, Kelly C, Mann G, Nazareth B, et al. Imported Cutaneous Diphtheria, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;3:511-513
16. Oletta L JF, Walter VC, Orihuela AR, Pulido MP, Carvajal AC, Castro J, et al. Décimo Octava Alerta sobre la epidemia difteria Estado actual, insuficiencias, Inconsistencias y discrepancias de la información disponible. *RDEN.SVSP* Marzo de 2018. Disponible en: [file:///C:/Users/Downloads/svsp-difteria-decimo-octava-alerta-1-3-18 %20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Downloads/svsp-difteria-decimo-octava-alerta-1-3-18%20(1).pdf)
17. Oletta L JF, Walter VC, Orihuela AR, Pulido MP, Carvajal AC, Castro J, et al. *RDEN.SVSP*. Décima quinta Alerta Epidemiológica sobre difteria. 16 de diciembre de 2017.
18. Oletta L JF, Walter VC, Orihuela AR, Pulido MP, Carvajal AC, Godoy O, et al. *RDEN.SVSP*. Décima Sexta Alerta sobre difteria. 19 de diciembre de 2017.
19. Organización Panamericana de la Salud /Organización Mundial de la Salud Actualización Epidemiológica sobre Difteria en el Continente 28 de febrero de 2018, Washington, D C http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=43895&lang=es
20. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2003. Disponible en: www.who.int/vaccines-documents/.
21. Informe Epidemiológico de Brasil. 2015. Secretaria de vigilancia de Salud y Ministerio de Salud. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/06/guia-vigilancia-saudeatualizado-05-02-15.pdf>
22. Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, Kimbler A, Cleary TJ, Cochi SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: Case report and review of guidelines for management, investigation, and control. *Clin Infect Dis*. 1993;16(1):59-68.
23. Koopman JS, Campbell J. The role of cutaneous diphtheria infections in a diphtheria epidemic. *J Infect Dis*. 1975;131(3):239-244.