

Difteria: Experiencia en el servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario de Caracas

J Caldera¹, M Carballo¹, J Martínez¹, J Mota¹, N Molina¹, G Bravo¹, C Aguiar¹, K Sánchez¹, M Cerro¹, Y Llovera¹, M Paiva², A Carvajal¹, MC Redondo¹, ME Landaeta¹

¹Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas. ²Servicio de Epidemiología del Hospital Universitario de Caracas.

RESUMEN

Difteria es una enfermedad infecciosa bacteriana producida por *Corynebacterium diphtheriae*, es altamente contagiosa, prevenible por vacunas, con importantes complicaciones agudas y alta mortalidad.

Objetivo: Describir las características clínico-epidemiológicas y el manejo médico de los pacientes con diagnóstico de Difteria ingresados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto del Hospital Universitario de Caracas (HUC) en los años 2017 y 2018.

Metodología: Estudio de casos, analítico, retrospectivo, de revisión de historias clínicas. **Resultados:** Ingresaron 27 pacientes de los cuales se encontraron 22 historias clínicas y se excluyeron 2. De los 20 pacientes 13 (65 %) ingresaron en el año 2017 y 7 (35 %) hasta mayo del 2018. Predominó el género masculino 11 (55 %). La mayoría eran procedentes del Distrito Capital 9 (45 %), seguido del estado Miranda 8 (40 %). El promedio de edad fue de 26 años. La mayoría 8 (40 %) no tenían reportes de datos epidemiológicos en la historia clínica, 7 (35 %) negaron viajes recientes, 3 (15 %) estaban vacunados. La mayoría de los pacientes consultaron por fiebre, odinia y odinofagia 13 (65 %), seguido de fiebre y odinia 6 (30 %), el 100 % tuvo membrana blanco grisácea como clínica primaria, seguido de edema de cuello 10 (50 %). La ubicación de las membranas fue más frecuente en amígdalas palatinas 15 (75 %), con 9 casos (45 %) de formas extensivas a úvula, paladar blando y paredes de orofaringe. Las complicaciones al ingreso fueron respiratorias 9 (45 %) y neurológicas 1 (5 %). El tratamiento fue penicilina cristalina en 12 casos (60 %) y antitoxina diftérica (ATD) en el 100 %, la mayoría administrada en las primeras 24 hrs 9 (45 %). Un paciente presentó polineuropatía y 1 falleció por insuficiencia respiratoria. **Conclusiones:** El HUC es un centro de referencia y es pertinente determinar las características clínico-epidemiológicas y el manejo médico de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de difteria, en el contexto de la actual epidemia.

Palabras clave: Difteria, clínica, epidemiología, manejo médico.

SUMMARY

Diphtheria is a bacterial infectious disease caused by *Corynebacterium diphtheriae*, it is highly contagious, preventable by vaccines, with important acute complications and high mortality.

Objective: To describe the clinical-epidemiological characteristics and medical management of patients diagnosed with Diphtheria admitted to the Adult Infectious Diseases Service of the Hospital Universitario de Caracas (HUC) in the years 2017 and 2018. **Methodology:** Case study, analytical, retrospective, review of medical records.

Results: 27 patients were admitted, of which 22 clinical records were found and 2 were excluded. Of the 20 patients, 13 (65%) entered in 2017 and 7 (35%) up to May 2018. The male gender predominated 11 (55 %). Most were from Distrito Capital 9 (45%), followed by Miranda 8 (40%). The average age was 26 years. The majority 8 (40%) had no reports of epidemiological data in the clinical history, 7 (35%) denied recent trips, 3 (15%) were vaccinated. The majority of patients consulted for fever, odinia and odynophagia 13 (65%), followed by fever and odinia 6 (30%), 100% had grayish white membrane as primary clinic, followed by neck edema 10 (50%) . The location of the membranes was more frequent in palatine tonsils 15 (75%), with 9 cases (45%) of extensive forms to the uvula, soft palate and walls of the oropharynx. Complications at admission were respiratory 9 (45%) and neurological 1 (5%). The treatment was crystalline penicillin in 12 cases (60%) and diphtheria antitoxin (DAT) in 100%, the majority administered in the first 24 h 9 (45%). One patient presented polyneuropathy and 1 died due to respiratory failure. **Conclusions:** The HUC is a reference center and it is pertinent to determine the clinical-epidemiological characteristics and medical management of hospitalized patients diagnosed with diphtheria, in the context of the current epidemic.

Key words: Diphtheria, clinic, epidemiology, medical management.

INTRODUCCIÓN

La difteria es una enfermedad infecciosa bacteriana toxigénica altamente contagiosa, que produce importantes complicaciones y es potencialmente mortal, producida por *Corynebacterium diphtheriae* ⁽¹⁾.

Esta enfermedad ha producido importantes brotes y epidemias. Es conocida históricamente desde la época de Hipócrates y ha sido ampliamente estudiada. El descubrimiento de la antitoxina hacia los años 1890, permitió salvar muchas vidas y la fabricación de la vacuna (desde 1970) inició el control y su prevención ^(2,3).

Los *Corynebacterium* son bacilos Gram positivos aerobios o anaerobios facultativos, inmóviles, no capsulados, no esporulados, generalmente catalasa positivos, que se colorean irregularmente y se disponen en forma de letras chinas. Existen varias especies que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. jeikeium*, *C. amycolatum*, *C. urealyticum*, *C. pseudotuberculosis*) y que pueden producir variadas infecciones en humanos y animales. *C. diphtheriae* es el patógeno más importante para el ser humano, mide de 2 a 6 micras, es pleomórfico, tiene gránulos metacromáticos y puede o no producir toxina, dependiendo de su infección por un bacteriófago y de la concentración de hierro en el medio. La toxina diftérica es un polipéptido de 63 000 kd que produce la muerte celular por inhibición de la síntesis proteica, siendo responsable de las manifestaciones locales y sistémicas de la enfermedad, aunque hay cepas no toxigénicas que producen lesiones similares pero más benignas ⁽²⁻⁵⁾.

La característica clínica principal es la formación de membranas blanco grisáceas rodeadas de un halo o base eritematosa y acompañada de toxicidad sistémica. Estas membranas son homogéneas, adheridas a la mucosa, difíciles de desprender, se extienden a estructuras vecinas y se reproducen fácilmente. Se puede clasificar según la localización de las membranas en tonsilo-faríngea (más frecuente 91 %), laringotraqueal o crup (7,4 %) que por lo general es secundaria a la extensión de la tonsilo-faríngea, además de las formas nasal, ocular, ótica, cutánea o vaginal. Las manifestaciones sistémicas incluyen fiebre, escalofríos, palidez, adinamia, anorexia, mialgias, artralgias, pulso rápido y débil a menudo con disociación pulso-térmica. La forma tonsilo-faríngea se acompaña de gran debilidad, facies tóxica, fiebre moderada a alta, odinia, odinofagia, náuseas y cefalea. La membrana inicialmente delgada, se hace gruesa, difícil de desprender y se puede localizar en una o ambas amígdalas, además se puede extender a faringe, laringe, tráquea y nariz generando edema de cuello (8 %), adenopatías y síndrome hemorrágico, con mayor compromiso respiratorio y toxicidad sistémica. Puede ser leve, moderada o grave según la extensión de las membranas y el compromiso de las vías aéreas superiores. El desprendimiento de las membranas puede generar asfixia mecánica ⁽²⁻⁶⁾.

Dentro de los aspectos relevantes del *C. diphtheriae* es la producción de la toxina diftérica que además de producir lesiones a nivel local, puede diseminarse al torrente sanguíneo y a los nervios regionales produciendo daño directo con complicaciones como miocarditis y neuropatía, afectación de otros órganos como hígado y riñón, además de la muerte ^(1,3,4).



El ser humano es el único reservorio, ya sea en estado de portador, infectado o enfermo y la transmisión se produce por las gotitas respiratorias y el contacto físico cercano, además se describe transmisión por fómites y alimentos, en menor proporción. El período de transmisión o contagio es de 2 a 4 semanas en pacientes no tratados y de 2 a 4 días en los tratados adecuadamente. El período de incubación es de 2 a 5 días. La enfermedad es más frecuente en menores de 15 años, mayor en el grupo de 2 a 6 años, generalmente no inmunizados, sin preferencia de género ⁽³⁻⁶⁾.

Desde la década de 1700 se han producido importantes epidemias y brotes. Una de las más relevantes ocurrió en Nueva Inglaterra que provocó la muerte de alrededor de 2,5 % de la población y de hasta una tercera parte de los niños, pero no se diferenciaron las causas de etiológicas definitivas de estas infecciones respiratorias altas complicadas. Durante la gran epidemia que tuvo lugar en Europa y Estados Unidos en la década de 1880, se alcanzaron tasas de letalidad de hasta el 50 %. Para la primera guerra mundial, las tasas de mortalidad habían disminuido en Europa alrededor del 15 %, debido principalmente al tratamiento con antitoxinas. Se calcula que antes de la aparición del toxoide diftérico en la década de 1980, se producían cada año en los países en desarrollo alrededor de 1 millón de casos de difteria, con 50 000-60 000 fallecimientos anuales. Incluso en años recientes, se han notificado tasas de letalidad superiores al 10 % en zonas endémicas. Luego del desarrollo de la vacuna, el número de casos de difteria notificados se redujo en más de un 90 %. Actualmente la difteria ha dejado de ser endémica en la mayoría de los países industrializados, o bien ha desaparecido o se producen casos muy esporádicamente. No obstante, es importante mantener altas coberturas de vacunación tanto en niños como en adultos ⁽³⁻⁶⁾.

Actualmente la difteria es endémica en países en áreas en desarrollo como África, Asia, El Caribe y Sudamérica. En el informe de la Organización Mundial de la Salud se documentaron 7 321 casos en el mundo en el 2014. La tasa de letalidad se mantiene entre 10 % al 30 %, con aumento si se retrasa el tratamiento ⁽⁷⁻⁹⁾.

En Venezuela, donde las condiciones de vida se ha deteriorado drásticamente y el desabastecimiento de medicamentos y vacunas ha progresado, enfermedades como la difteria ha vuelto a aparecer luego de 24 años sin reportes de casos ⁽⁷⁻⁹⁾.

La Organización Panamericana de la salud (OPS) reporta que para abril del 2018 se han

notificado 1 602 casos sospechosos desde el año 2016, de los cuales 976 fueron confirmados y 142 fallecieron a consecuencia de la enfermedad, además expone que la población más afectada son los mayores de 11 años y que la vacunación es la clave para la prevención de dicha enfermedad ⁽¹⁰⁾.

El Boletín Epidemiológico correspondiente a la semana 52 del año 2016, publicado por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS, luego de 22 meses sin publicar información epidemiológica, confirmó la reaparición de la difteria con 324 casos registrados en todo el país durante 2016 ⁽¹¹⁾.

Para reducir las complicaciones y la mortalidad es fundamental aplicar un tratamiento oportuno con antitoxina diftérica (ATD) vía intramuscular o intravenosa para neutralizar la toxina circulante, además de los antibióticos (penicilina o eritromicina), para disminuir la proliferación bacteriana y el tiempo de transmisibilidad. No se recomienda la administración profiláctica de la ATD, pero sí de antibióticos ^(12,13).

El manejo de un paciente con sospecha o confirmación de difteria incluye la administración de ATD tan pronto como sea posible después de la prueba de hipersensibilidad al suero de caballo (PHS); lo que es crítico para la supervivencia. Establecer el diagnóstico a través de pruebas de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) o cultivos bacterianos apropiados; la administración de antibióticos; y los cuidados de apoyo apropiado que incluye atención especial para mantener una vía aérea permeable en presencia de membranas faríngeas o laríngeas extensas y una monitorización continua de alteraciones del ritmo u otras manifestaciones de la miocarditis ^(12,13).

Antes de la administración de la ATD, es imprescindible tomar en cuenta los antecedentes alérgicos de los pacientes, realizar la PHS y colocar la ATD, según los protocolos establecidos y bajo el estricto monitoreo de los efectos adversos que van desde el rash hasta la anafilaxia. La PHS consiste en la colocación subcutánea en el antebrazo derecho de 0,1 cm³ de la dilución de la ATD de 1:100 o 1:1 000 en solución salina y comparar la reacción en 15 a 20 min con la de 0,1 cm³ de solución salina en el antebrazo izquierdo. Si la PHS es negativa, se procede a la colocación de la ATD con la dosis establecida según la severidad de la enfermedad: 20 000 – 40 000 UI en las formas faríngeas, laríngeas o cutáneas con 2 días de evolución, 40 000 a 60 000 UI en las nasofaríngeas, 80 000 a 120 000 UI en pacientes graves, con lesiones extensas o más de 3 días de evolución. Si el paciente presenta una PHS positiva, se procede a la desensibilización y a la

administración profiláctica de antihistamínicos y corticoesteroides. Los pacientes con reacciones adversas deben ser tratados en forma similar a las reacciones a otros medicamentos ⁽¹³⁾.

La vacunación es la forma más efectiva de prevenir esta enfermedad. El toxoide diftérico forma parte de las vacunas combinadas: DTwP (difteria, tétanos y pertussis de célula entera), DTaP (difteria, tétanos y pertussis acelular) o Td (difteria y tétanos). La duración media de la protección inducida tras la vacunación primaria (5 dosis en menores de 7 años), es de aproximadamente 10 años, por lo que se recomienda un refuerzo cada 10 años ^(10,12).

Datos oficiales del MPPS sobre la cobertura de la vacuna, que forma parte del esquema nacional de vacunación, indicaban que entre enero y julio de 2016 el porcentaje de niños menores de 1 año que recibieron las dosis completas llegó a 48 % a nivel nacional. Las coberturas inferiores a 95 %, registradas durante años, derivaron en la acumulación de un número importante de personas susceptibles a contraer la infección ⁽¹⁰⁾.

El toxoide diftérico es una de las vacunas más seguras que existen. Las reacciones serias son poco frecuente y, hasta la fecha, no se han descrito reacciones anafilácticas atribuibles al componente antidiftérico. Deben almacenarse entre 2 y 8 °C. No deben utilizarse las vacunas que hayan sido congeladas. Su administración es únicamente mediante inyección intramuscular ^(10,12).

OBJETIVO: Identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de difteria ingresados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto de HUC en los años 2017 y 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de casos, analítico, retrospectivo, de revisión de historias clínicas.

RESULTADOS: Ingresaron 27 pacientes de los cuales se encontraron 22 historias clínicas y se excluyeron 2 por no cumplir con los criterios diagnósticos. De los 20 pacientes 13 (65 %) ingresaron en noviembre-diciembre de 2017 y 7 (35 %) hasta mayo del 2018, con predominio del género masculino 11 (55 %), 1 paciente estaba embarazada. La mayoría eran procedentes del Distrito Capital 9 (45 %), seguido del estado Miranda 8 (40 %), los otros estados fueron Carabobo, Guárico y Anzoátegui. El promedio de edad fue de 26 años, con un rango de 17 a 49. La mayoría 8 (40 %) no tenían reportes de datos epidemiológicos en la historia clínica, 7 (35 %) negaron viajes recientes, 3 (15 %) estaban vacunados y 2 no (10 %).

Los antecedentes médicos de relevancia fueron

Alergia a diversos medicamentos 7 (35 %) de los cuales 3 (15 %) era a la penicilina. El promedio de días de enfermedad actual fue de 6 con un rango de 1 a 15 días. La mayoría de los pacientes consultaron por fiebre, odinia y odinofagia 13 (65 %), seguido de fiebre y odinia 6 (30 %). El 100 % tuvo membrana blanco grisácea como clínica primaria, seguido de aumento de volumen de cuello 10 (50 %), cefalea y adenopatías con 9 (45 %) cada uno, disfagia a líquidos y disnea con 7 (35 %) cada uno, trismo 2 (10 %) y fascie tóxica 1. Las manifestaciones clínicas secundarias fueron escalofríos 15 (75 %), mialgias y artralgias 9 (45 %), malestar general 7 (35 %), rinorrea anterior 4 (20 %), otalgia 3 (15 %), tos y estridor 2 (10 %), náuseas, vómitos, taquicardia y sin síntomas 1 cada uno.

La ubicación de las membranas fue más frecuente en amígdalas palatinas 115 (75 %) de los cuales 9 casos (45 %) fueron formas extensivas a úvula, paladar blando y paredes de orofaringe. Las complicaciones al ingreso fueron respiratorias 8 (40 %) de las cuales fueron disnea 6 (30 %), insuficiencia respiratoria y supraglotitis 1 cada una; complicaciones neurológicas 2 (10 %) que fueron 1 afectación de IX, X, V pares craneales y 1 disminución de la agudeza visual.

Todos los pacientes ingresaron con diagnóstico de faringoamigdalitis por *C. diphtheriae* caso sospechoso y solo 1 fue confirmado durante la hospitalización. El promedio de días de hospitalización fue de 9 días, con un rango de 3 a 23.

La mayoría de los pacientes no tuvieron tratamiento preingreso 14 (70 %), seguido de 2 (10 %) con Benzetacil intramuscular (VIM), 1 con amoxicilina- ácido clavulánico combinado con Benzetacil, 1 con amoxicilina sola, 1 con penicilina cristalina (VIM) cada 8 horas y 1 con ciprofloxacina.

El tratamiento al ingreso fue penicilina cristalina 3 a 4 millones de unidades internacionales (MUI) cada 4 horas 12 (60 %), seguido de penicilina procainica 4 MUI VIM cada 12 horas 5 (25 %) y azitromicina 500 mg diarios 3 (15 %). Se realizaron cambios de tratamiento por no disponibilidad o alergias en 11 (55 %) pacientes (azitromicina 3 (15 %), penicilina cristalina, penicilina procainica, ceftriaxone 2 (10 %) cada uno, eritromicina y Benzatacil 1 cada uno.

A todos los pacientes se les colocó la ATD, posterior a la realización de la PHS en 19 casos (95 %), que fue negativa en todos los pacientes. A la mayoría de los pacientes se le administró la ATD en las primeras 24 horas del ingreso 9 (45 %), a 5 (25 %) en las primeras 48 hrs, a 3 (15 %) en 96

hrs, y en 72, 120 hrs y 7 días a 3 de los pacientes. La dosis de ATD fue de 60 000 UI en 8 (40 %) pacientes, 40 000 UI en 6 (30 %), 80 000 UI en 4 (20 %), 100 000 y 120 000 UI en 1 cada uno. En 2 de los casos se colocó de manera fraccionada por no disposición y en uno de retiró por reacción anafiláctica. La mayoría de los pacientes 14 (70 %) recibieron tratamiento adicional con hidratación parenteral, analgésicos, antipiréticos, protección gástrica, antieméticos y premedicación ATD con esteroides y clorotrimeton, a 6 pacientes no se les realizó la premedicación. Dentro del manejo de los pacientes a todos se les hospitalizó en salas de aislamiento y se les colocó tapabocas, todos fueron evaluados por el servicio de epidemiología del hospital, 14 (70 %) por el servicio de otorrinolaringología (ORL), 5 (25 %) por el servicio de terapia intensiva (UTI), neurología y obstetricia 1 cada uno. A 12 (60 %) pacientes se les realizó laboratorio y a 12 (60 %) se le realizó electrocardiograma (EKG).

Dentro de los hallazgos de laboratorio se apreció neutrofilia sin leucocitosis en 5 (41,6 %), VSG elevada en 4 (33,3 %), monocitosis en 3 (25 %), trombocitopenia leve en 2 (16,6 %) anemia leve y elevación de AST. ALP en 1 paciente cada uno. Todos los EKG fueron normales.

Durante la hospitalización se presentaron complicaciones en 5 pacientes, 2 presentaron progresión de la disnea y uno fue ingresado y murió en la UTI por insuficiencia respiratoria y neumonía, una paciente hizo reacción anafiláctica a la ATD, 1 alergia a la penicilina y 1 sangrado genital (paciente embarazada). Posterior al egreso solo se reportó un caso con polineuropatía diftérica que fue reingresado en el servicio de neurología.

A 15 (75 %) pacientes se les tomó la muestra de secreción faríngea para estudios microbiológicos confirmatorio, a 4 no se les pudo tomar la muestra por no disponibilidad de medios y a 1 paciente se le reporta como positivo la prueba de reacción de cadena de la polimerasa durante la hospitalización.

La mayoría de los pacientes 19 fueron egresados por mejoría, 18 (90 %) de ellos con tratamiento ambulatorio con azitromicina y 1 con eritromicina, además de recomendaciones generales, seguimiento por consulta externa y evaluación de contactos por epidemiología.

DISCUSIÓN

El número de pacientes ingresados en el HUC y su procedencia, es un reflejo de la problemática epidemiológica actual del país, donde se aprecia un considerable número de pacientes después de 24 años sin reportes de casos, además

de la afectación de varios estados, lo que se corresponde con los reportes en los boletines y alertas epidemiológicas ^(8,9,10,11).

La mayoría de los pacientes ingresados no tenían reportes de datos epidemiológicos de valor en las historias clínicas, como contactos, viajes recientes y esquemas de vacunación, por lo que no es posible argumentar al respecto. Los datos de la edad promedio y su comparación con los datos vacunales registrados en el servicio de epidemiología, pueden relacionarse con el reporte del descenso de la cobertura nivel nacional por debajo del 48 % y por ende el incremento de la población susceptible ^(8,9,12).

Las formas de presentación clínica faríngea y tonsilar, además de las manifestaciones y tipo de complicaciones son similares a lo reportado en la literatura ^(1-3,5,6).

Los pacientes presentaron complicaciones respiratorias y neurológicas, por lo que fueron evaluados por los servicios de ORL, UTI y neurología. Las complicaciones neurológicas principales fueron afectación de pares craneales y se presentaron incluso tiempo después del egreso, por lo que fueron evaluados y 1 reingresado en el servicio de neurología. Esto es similar a lo reportado en la literatura, donde se presentan estas complicaciones neurológicas después de 2 - 6 meses de la enfermedad, incluso con tratamiento adecuado ^(2,6,14,15).

El tratamiento administrado siguió las pautas y protocolos establecidos. Los cambios de tratamiento antibiótico y las fallas en la dosis de ATD se debieron a la falta de disponibilidad del medicamento. Las complicaciones asociadas al tratamiento son similares a lo reportado en la literatura ^(12,13).

Se apreciaron complicaciones mayores en los pacientes con más días de enfermedad actual previa al ingreso, los que presentaron mayor extensión de lesiones faríngeas y los que presentaron fallas en la dosis y el tiempo de administración de ATD, reportándose en la literatura más del 40 % de complicaciones y mortalidad con la administración del tratamiento posterior a 72 horas del ingreso ^(2,4,6,7,14,15).

Se apreció un porcentaje alto de toma de muestra para la confirmación diagnóstica pero retraso en el reporte de los resultados, lo que contrasta con las recomendaciones generales nacionales e internacionales ^(5,8,12).

La tasa de letalidad en los pacientes evaluados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto del HUC fue de 4,5 %. OPS reporta un porcentaje de letalidad acumulada de 14,5 % en todo el país ^(8,9,10,11).

CONCLUSIONES

Los datos descritos en este estudio son un aporte al conocimiento clínico, epidemiológico y terapéutico de una enfermedad que no se presentaba en el país desde hace aproximadamente 24 años y que debería sumarse a los hallazgos y resultados de otros centros asistenciales para dejar una información más detallada de esta problemática.

Se requiere mantener la vigilancia activa, el suministro de recursos hospitalarios y la información constante a la población para un tratamiento adecuado y así evitar las temidas complicaciones.

El seguimiento de estos pacientes debe ser prolongado en vista de las complicaciones a largo plazo.

Es importante dar a conocer esta información para incentivar la creación de campañas de prevención y tratamiento oportuno.

REFERENCIAS

- Snagal V, Hoskisson P. Evolution, epidemiology and diversity of *Corynebacterium diphtheriae*: New perspectives on an old foe. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016;43:364-370.
- Belko J, Wessel D L, Malley R. Endocarditis caused by *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:159-163.
- Rogers E, Das A, Ton-That H. Adhesion by Pathogenic *Corynebacteria*. *Medicine and Biology* 715:91-103. DOI 10.1007/978-94-007-0940-9_6.
- Stanford T. Infecciones bacterianas de las vías aéreas superiores y sus secuelas. *Enfermedades Infecciosas Bases Clínicas y Biológicas*. 5ª edición. Interamericana / McGrawHill. 1998:99-101.
- MacGregor R. *Corynebacterium diphtheria*. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5ª edición. Churchill Livingstone, New York, 2002.
- Hadfield T, McEvoy P, Polotsky Y, Tzinslering V, Yakoviev A. The pathology of diphtheria. *J Infect Dis*. 2000;18:S116-20.
- Hoskisson P. Microbe Profile: *Corynebacterium diphtheria*- an old foe always ready to seize opportunity. *Microbiology*. 2018. DOI 10.1099/mic.0.00627
- World Health Organization (WHO). Guidelines for drinking-water quality. 2005. 4ª edition (on line). Consultado en <http://www.who.int/en/>
- Documento de posición de la OMS: http://www.who.int/immunization/wer8103-Diphtheria_Jan06_position_paper_SP.pdf <http://www.cdc.gov/spanish/inmunizacion/adultos.htm>
- Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica. Difteria en las Américas. Resumen de la situación. 16 de diciembre de 2016.
- Boletín SEI 17-20, 2017. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Disponible en: <http://files.sld.cu/vigilancia/files/2017/05/SEI-202017.pdf>
- Center for Diseases and Control <https://www.cdc.gov/diphtheria/clinicians.html>
- Tejpratap T. Expanded Access Investigational New Drug (IND) Application Protocol: Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria Cases. IND Sponsor: Centers for Disease Control and Prevention. Protocol CDC IRB #4167. 2016; Version Number 7.0.
- Manikyamba D, Satyavani A, Deepa P. Diphtheritic polyneuropathy in the wake of resurgence of diphtheria. *J Pediatric Neurosciences*. 2015;10:333-334.
- Piradov M, Piragov V, Popova L, Avdunina I. Diphtheritic polyneuropathy: Clinical analysis of severe forms. *Arch Neurol*. 2001;58:1438-1442.