

## Consenso de difteria

Coordinador: Elia Sánchez

Integrantes: María Eugenia Landaeta, Aracelys Valera, Marisol Sandoval, Mario Rivera, Ernesto Alayo, Ana María Santos, Carlos Coraspe, Rafael Wong, Nathaly Brito, Isabel Longa, Yaneli García, Vicky Zabaleta, Lisbeth Aurenty, Thiodely Dordelis, Ramón Peñaloza, Yrene Vásquez

**Introducción:** La difteria proviene de la palabra griega *diphtheria* que significa “piel escondida” y fue denominada por el médico francés Pierre Bretonneau en 1826. La enfermedad fue descrita en el siglo V a. C. por Hipócrates y las epidemias fueron descritas en el siglo VI d.C. por Aetius. La bacteria fue observada por primera vez en membranas diftéricas en 1883 por Edwin Klebs y cultivada por Friedrich Löffler en 1884. El primer toxoide fue desarrollado a principios del siglo XX, en los años de la década de 1920, y la antitoxina a finales del mismo siglo. En la difteria las infecciones asintomáticas son frecuentes, superando en número a los casos clínicos. En los trópicos, las tendencias estacionales son menos definidas, los casos de difteria asintomática, cutánea y por heridas son mucho más comunes (Control de las enfermedades transmisibles en el hombre. OPS. 2011).

**Situación en Venezuela:** A partir de 1962, con la introducción de la vacuna triple bacteriana en niños menores de 1 año, para proteger contra la difteria, tos ferina y tétanos, se obtuvo como resultado un descenso en el número de casos de difteria. El último caso de defunción por difteria confirmado y reportado ocurrió en 1992 en el Estado Aragua y desde entonces el país se había mantenido libre de esta enfermedad; sin embargo, debido a que las coberturas de vacunación se han mantenido por debajo de los niveles óptimos, a nivel nacional se ha acumulado un número importante de susceptibles de contraer la enfermedad. En 2004 se inició el uso de la vacuna pentavalente\* y en 2006 se introdujo el toxoide diftérico-tetánico (Td) para niños mayores de 7 años y población adulta. En 2016 el país registró un brote en el Estado Bolívar (semana epidemiológica 26/2016) y actualmente

están registrados casos en 23 de las 24 entidades federales, a excepción de Amazonas.

### Acciones de prevención y control de difteria

#### A. Acciones para los contactos

- **Búsqueda activa** de contactos y determinación de los grupos de población expuestos en instituciones (guarderías, escuelas, hospitales, centros de trabajo y otros) y a nivel comunitario para prevenir la aparición de casos secundarios.
  - **Quimioprofilaxis del 100 %** de los contactos del caso, incluyendo el personal de los servicios de salud donde hayan sido atendidos, según pauta de tratamiento definida.
  - **Cuarentena modificada** de todos los contactos: restricción selectiva y parcial para observación, aplicación de medidas sanitarias y prevención de la transmisión. Independientemente de la edad, los contactos deben permanecer en sus residencias hasta que hayan sido tratados o los exámenes bacteriológicos confirmen que no son portadores (según las pautas de vigilancia en laboratorio).
  - **Desinfección inmediata** de todos los objetos que hayan estado en contacto con el enfermo y de todos los artículos contaminados con sus secreciones.
  - **Vacunación** con pentavalente o toxoide diftérico-tetánico, de acuerdo con el esquema nacional de inmunizaciones, al 100 % de la población de la comunidad de donde proceda el caso, siguiendo criterios definidos para los contactos. Completar esquema de vacunación para otras vacunas.
- #### B. Acciones en la comunidad
- **Detección y profilaxis de portadores** asintomáticos susceptibles de transmitir la bacteria.
  - **Investigación** en la comunidad afectada y en los hospitales de referencia que atendieron los casos notificados.

\*La vacuna pentavalente confiere protección contra difteria, tos ferina, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B.

- **Promoción y educación** a la población, en especial a las madres y los padres de niños pequeños, sobre los peligros de no cumplir el Esquema Nacional de Inmunizaciones.

## 1. Epidemiología

### 1.1. Aspectos generales

**Agente etiológico:** La difteria es un síndrome clínico causado por la exotoxina producida por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, bacilo aerobio, Gram positivo, con cuatro biotipos (*mitis*, *intermedius*, *grave* y *belfanti*). Figura 1.

**Reservorio:** el ser humano, único.

**Portadores:** existen dos tipos; los **primarios**, que incluyen a personas que tienen el bacilo en

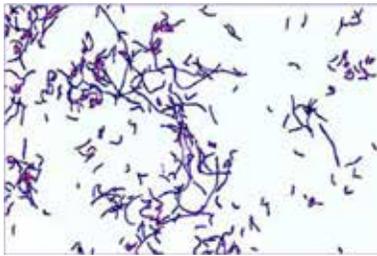


Figura 1. Morfología *Corynebacterium diphtheriae*.

la cavidad nasofaríngea u orofaríngea, pero no han padecido la enfermedad, son asintomáticos, y los **secundarios**, que son los convalecientes, personas que han padecido la enfermedad y pueden continuar alojando el bacilo en nariz y garganta, por un período variable de tiempo que oscila entre 4 y 10 semanas.

**Modo de transmisión:** por vía de aerosoles, por contacto con un paciente o portador a menos de un metro, a través de gotitas respiratorias y, en el caso de la difteria cutánea, por contacto con objetos contaminados (juguetes y otros) con secreciones de personas infectadas.

**Período de incubación:** es de 2 a 5 días (con un intervalo de 1 a 10 días), después de la infección por *Corynebacterium diphtheriae*.

**Período de transmisibilidad:** variable. Los pacientes no tratados pueden transmitir la infección durante 2 a 3 semanas, período que se puede extender hasta 8 semanas. Los portadores crónicos (condición poco frecuente) pueden expulsar microorganismos durante 6 meses o más. Posterior a 48 horas de tratamiento apropiado la excreción del microorganismo se reduce. (CDC, 2015).

La enfermedad no confiere inmunidad y por ello requiere vacunación durante la convalecencia y antes del alta médica.

## Definición de casos

### Definición epidemiológica de casos

<b>Caso sospechoso</b>	Paciente que presenta enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por nasofaringitis, faringitis, amigdalitis o laringitis y presencia de pseudomembrana adherente en las amígdalas, la faringe, laringe o nariz.
<b>Caso confirmado por laboratorio</b>	Es un caso en el que, independientemente de los síntomas, se ha aislado por cultivo la <i>Corynebacterium spp.</i> y tiene un resultado positivo para la producción de toxina.
<b>Caso confirmado por nexo epidemiológico</b>	Es un caso sospechoso que en los 14 días previos al inicio de los síntomas ha tenido contacto respiratorio o físico con un caso confirmado por laboratorio.
<b>Caso clínicamente compatible</b>	Cumple con la definición clínica de caso sospechoso, pero no se demostró asociación epidemiológica con caso confirmado, no se tomó muestra o la muestra no fue adecuada para la investigación bacteriológica.
<b>Caso descartado por laboratorio</b>	Caso sospechoso al que se le tomó, se conservó y se procesó en forma adecuada una muestra para el diagnóstico por laboratorio, y el resultado fue negativo o no fue concluyente.
<b>Caso índice</b>	Es el primer caso entre varios de naturaleza similar y epidemiológicamente relacionado. El caso índice es muchas veces identificado como fuente de contaminación o infección.
<b>Contacto</b>	Incluye miembros de la familia de un caso sospechoso que habitan en una misma casa; amigos, parientes y cuidadores que visitan la casa regularmente; contactos sexuales; compañeros/as de clases, en caso de estudiantes, o compañeros/as de trabajo que comparten el mismo espacio laboral, incluyendo al personal de salud sin medidas de protección.

Para fines operativos, son adoptadas las siguientes definiciones:

**Definición clínica de casos**

**Caso clínico:** cualquier persona con alguna de las siguientes formas clínicas

**Difteria respiratoria** Paciente que presenta una enfermedad aguda de las amígdalas, faringe o nariz, caracterizada por una o varias placas grisáceas adherentes, confluentes e invasoras, con una zona inflamatoria circundante de color rojo mate, dolor de garganta, aumento de volumen del cuello, fiebre, cefalea y grado variable de compromiso del estado general.

**Difteria cutánea** Lesión ulcerosa crónica no progresiva que puede aparecer con una membrana gris sucia.

**Difteria de otras localizaciones** Lesión en conjuntiva o en mucosas.

**1.2 Toma, conservación y transporte de muestra para el diagnóstico de laboratorio**

La toma de muestra debe realizarse antes del tratamiento con antibióticos.

**1.2.1. Toma de muestra**

La muestra para realizar diagnóstico por cultivo y/o PCR puede ser exudado nasofaríngeo o exudado faríngeo. Figura 2.

Los diferentes tipos de hisopos (Figura 3) que pueden emplearse para la toma de muestra, de acuerdo con el tipo de examen a solicitar, son los siguientes:

**Tipos de muestra**



Figura 2. Sitio anatómico para toma de muestra.

**Requerimientos para la toma de muestra en caso sospechoso de difteria**

Tipo de examen	Tipos de hisopo	Medio de transporte	Temperatura
Cultivo	Buferado, poliéster, nailon o dacrón	Amies con carbón o Stuart	Temperatura ambiente (20 – 22 °C)
PCR	Solo poliéster, nailon o dacrón	Tubo seco estéril	Temperatura ambiente (20 – 22 °C)

Uso de hisopos según tipo de muestra en caso sospechoso de difteria

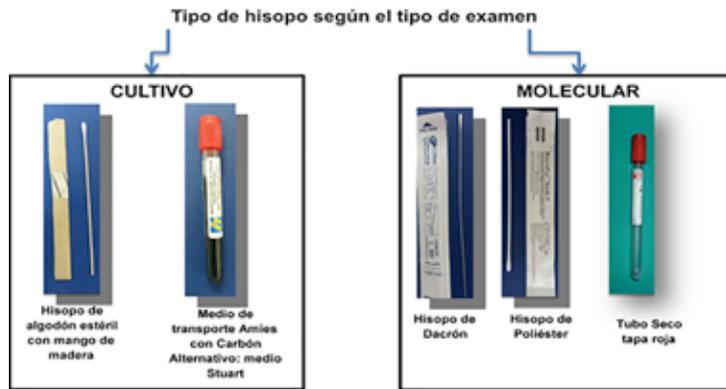


Figura 3. Tipo de hisopos para toma de muestra en caso sospechoso de difteria.

• **Exudado nasofaríngeo**

1. Utilizar hisopo de dacrón de barra flexible.
2. Introducirlo en la fosa nasal lentamente, hasta llegar a la zona nasofaríngea.
3. Realizar movimientos de rotación, sacar y colocar en el medio de Amies con carbón o Stuart si se va a realizar cultivo; en el caso de solicitar PCR debe introducirlo en un tubo seco estéril.
4. Cortar el resto de barra, y tapar el tubo.

• **Exudado faríngeo**

**Para cultivo**

1. Frotar enérgicamente con hisopo de algodón estéril buferado las dos amígdalas, la pared posterior de la faringe y cualquier otra zona inflamada, teniendo cuidado de no tocar la lengua ni la mucosa bucal.
2. Introducir el hisopo estéril con la muestra, aproximadamente a un tercio del fondo en el medio de transporte de Amies con carbón o Stuart. Cortar el aplicador y cerrar la tapa, empujando el hisopo hacia el fondo del tubo. Mantener a temperatura ambiente durante el transporte.

**Para PCR**

Utilizar hisopo de dacrón, nailon o poliéster e introducir el hisopo en un tubo estéril seco.

**1.2.2. Detección de toxina diftérica o prueba de Elek modificada**

Prueba fenotípica o de toxicidad que se emplea para demostrar la capacidad de una cepa de *Corynebacterium diphtheriae* de producir la toxina, confirmando así su patogenicidad. Esta prueba se realiza a partir de las colonias aisladas en el cultivo.

**La confirmación de *Corynebacterium diphtheriae* NO debe basarse en la microscopía directa de frotis de lesiones sospechosas usando métodos de tinción tradicionales (por ejemplo: coloración de Gram, Albert, Neisser o Loeffler).**

**Los resultados de laboratorio pueden ser negativos en los siguientes casos:**

- a) el paciente ha recibido tratamiento previo con antibióticos antes de la obtención de la muestra.
- b) si la muestra es de baja calidad.
- c) si hubo retraso en el envío.

Las muestras deben ser enviadas al laboratorio dentro de las 48 horas posteriores a la toma

Los resultados deben ser considerados en la clasificación final del caso.

### Diagnóstico molecular de difteria

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la detección del gen de la toxina diftérica (tox), pero no confirma si el organismo está produciendo la toxina. La PCR es particularmente útil si el *Corynebacterium diphtheriae* no viable está presente en las muestras de pacientes que reciben antibióticos. Se realiza a través de la detección del gen *dtxR* propio de especie. El gen *tox* también puede hallarse en otras especies de *Corynebacterium*.

La PCR no reemplaza como prueba de diagnóstico primario al cultivo bacteriano.

### Medidas de bioseguridad en laboratorio

**Envío de muestras:** las muestras para cultivo y PCR deben ser enviadas utilizando el sistema de triple empaque, para evitar la fuga del material en caso de que se rompa el medio de transporte o el empaque del envío:

- **Envase primario:** es donde se coloca la muestra. Debe ser impermeable y hermético. Las muestras se deben envolver con suficiente material absorbente para evitar un derrame en caso de que ocurra un accidente durante el transporte. Los tubos deben estar identificados con letra legible, indicando nombre, apellido, tipo de muestra y fecha de la toma.
- **Envase secundario:** debe ser a prueba de agua y resistente.
- **Envase terciario:** se utiliza para proteger el envase secundario de daños físicos o del agua.

### Manejo clínico

**Descripción de la enfermedad:** La difteria es una enfermedad bacteriana aguda que afecta principalmente al tracto respiratorio superior: mucosa nasal, amígdalas, laringe o faringe (difteria respiratoria) y con menor frecuencia la piel (difteria cutánea) u otras localizaciones (conjuntiva, vagina). Es de aparición insidiosa, con síntomas y signos leves e inespecíficos; fiebre generalmente baja y rara vez mayor a 38,5 °C; los síntomas y los signos son proporcionales a la cantidad de toxina. La lesión característica es una membrana blanca grisácea adherente asimétrica, con reacción inflamatoria alrededor, causada por la liberación de toxina. Según el lugar de la infección, la difteria puede clasificarse en:

**Difteria nasal:** afecta particularmente a los lactantes y niños pequeños; puede ser muy leve y en estos casos, los únicos signos son secreción

nasal mucopurulenta y a veces estrías de sangre, excoriación perinasal, pudiendo formarse una membrana blanca en el tabique. La difteria nasal aislada es poco frecuente y por lo general leve; su diagnóstico puede pasarse por alto fácilmente. En pacientes sin tratamiento, el drenaje nasal persiste durante días a semanas y representa riesgo de diseminación de la enfermedad. La infección cede rápidamente con la indicación de antibióticos.

**Difteria faríngea y amigdal:** es de comienzo insidioso, con decaimiento, anorexia, dolor de garganta y febrícula. En las 24 horas siguientes aparece un exudado o membrana en amígdalas, de extensión variable, que puede manifestarse en parte de una amígdala, puede cubrir toda una amígdala o evolucionar hasta comprometer ambas, y puede extenderse a todo el árbol traqueo-bronquial. En los casos leves o modificados por la antitoxina, la vía aérea permanece permeable y la membrana es eliminada por la tos entre el 6.º y 7.º día. Puede ocurrir, al desprenderse la membrana, obstrucción aguda de la vía aérea. En los casos graves se presenta obstrucción progresiva con hipoxia grave, coma y muerte. Los signos de toxemia son mínimos.

El compromiso faringoamigdalino se acompaña de adenitis cervical y en casos graves, submaxilar, produciendo el llamado cuello de toro o cuello proconsular. Puede haber o no fiebre, pero el pulso es desproporcionadamente rápido. En los casos leves la membrana se desprende entre el 7.º y 10.º día y el paciente mejora; la convalecencia es lenta y con complicaciones como miocarditis y neuritis; en los casos graves, con gran toxemia, se observa importante compromiso general, palidez extrema, pulso acelerado, estupor, coma y muerte entre los 6 a 10 días.

**Difteria laríngea:** esta forma puede presentarse aislada (puede no haber lesión faríngea) o puede ser una extensión de la forma faríngea. Al comienzo es indistinguible de otras laringitis agudas. Es más frecuente en los niños menores de 4 años y se presenta como una ronquera progresiva gradual, tos perruna y estridor. Puede evolucionar hacia la obstrucción laríngea y muerte. El progreso de los síntomas, con estridor, disnea y cianosis, son síntomas son diagnóstico diferencial de laringitis viral.

**Difteria cutánea (piel):** es una infección cutánea leve causada por bacilos productores o no de toxina, mientras que todas las otras formas de difteria son causadas por los organismos que producen toxina. La difteria cutánea clásica es una infección indolente y no progresiva, caracterizada por una úlcera superficial con pústulas que no

se cura, con una membrana gris-marrón. Las extremidades suelen afectarse más que el tronco o la cabeza. Son típicos el dolor, la inflamación, el eritema y el exudado. A partir de la enfermedad cutánea no hay transmisión.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las manifestaciones clínicas de la difteria en:

- Catarral: eritema de la faringe, sin membranas
- Folicular: manchas de exudados sobre la faringe y la amígdala
- Extendida: amígdalas y faringe posterior recubiertas por membranas
- Combinada: afectación de más de un lugar anatómico, por ejemplo garganta y piel.

Cuando los casos de angina evolucionan hacia mayor severidad, hay notable tumefacción de los ganglios linfáticos cervicales y frecuentemente extensa infiltración del tejido celular del cuello, de manera que el enfermo hiperextiende la cabeza para aliviar la presión sobre la laringe y la tráquea. La hinchazón, en ocasiones, forma un collar definido de oreja a oreja y llena todo el espacio submandibular (“cuello de toro”). La cara se observa congestionada por estar oprimidas las venas yugulares. La temperatura suele ser alta; fluctuando ampliamente entre 38,5 °C y 40 °C. En algunos casos, sin embargo, no pasa de 38 °C. El pulso es débil y rápido. La circulación periférica está perturbada y los miembros fríos; hay notable debilidad muscular y son frecuentes los vómitos y la diarrea. Puede haber excitación, inquietud y delirio activo o embotamiento, apatía y estupor.

**Evolución de la pseudomenbrana:** 1) Al inicio de los síntomas, al inspeccionar la faringe no hay membrana presente. 2) Aproximadamente un día después del inicio, aparecen pequeños parches de exudado en la faringe. 3) Dentro de 2 a 3 días, los parches de exudado se extienden y se vuelven confluentes y pueden formar una membrana que recubre toda la faringe, incluidas las áreas de las amígdalas, el paladar blando y la úvula. 4) Esta membrana se vuelve grisácea, gruesa y firmemente adherida a la mucosa subyacente. En los esfuerzos para remover puede sangrar. 5) En pacientes no tratados, la membrana comienza a ablandarse aproximadamente en 1 semana después del inicio y gradualmente se desprende, generalmente en pedazos, pero si ocurre de una sola vez ocasiona obstrucción de la vía respiratoria. 6) A medida que la membrana se desprende, los síntomas sistémicos agudos, como la fiebre, comienzan a desaparecer. 7) En casos

de poca a moderada gravedad, el proceso remite espontáneamente, casi siempre hacia el quinto o sexto día. La membrana comienza a aflojarse y desprenderse. 8) Al desaparecer la membrana, los síntomas locales remiten rápidamente, cesa la exudación, disminuye la tumefacción de los ganglios linfáticos, mejora la deglución y la respiración se normaliza.

No debe desprenderse la membrana por acto quirúrgico o manipulación, ya que se produce liberación de la toxina, que ocasiona graves consecuencias que pueden llevar a la muerte.

En relación al manejo de los casos sospechosos, debemos aislar al paciente, estar pendiente de los signos de alarma, tomar muestra, administrar tratamiento e iniciar la búsqueda de los contactos. Ver Figura 4.

#### **Triaje en casos sospechosos de difteria**

El triaje está orientado a la identificación oportuna de los casos sospechosos de difteria, con el fin de evaluar la gravedad de la enfermedad y organizar la atención de los pacientes de acuerdo con los recursos existentes y la urgencia de la atención. El pronto reconocimiento y tratamiento de la difteria son muy importantes, pues el uso temprano de la antitoxina diftérica se asocia con un mejor pronóstico.

La gravedad de los signos y síntomas es usualmente proporcional a la extensión de la afección local, pues se relaciona con la producción de la toxina en la membrana diftérica

#### **Durante el triaje**

1. Colocar inmediatamente a los pacientes con síntomas del tracto respiratorio superior en un área separada hasta que sean evaluados.
2. Si se trata de un caso sospechoso, proceder a ingresarlo en un área de aislamiento.
3. Mantener un metro entre pacientes, cuando sea posible.
4. Mantener las áreas de cuidado del paciente bien ventiladas.

#### **Complicaciones**

Las complicaciones son directamente proporcionales al número de días que transcurren entre el comienzo de la enfermedad y la administración de la antitoxina.

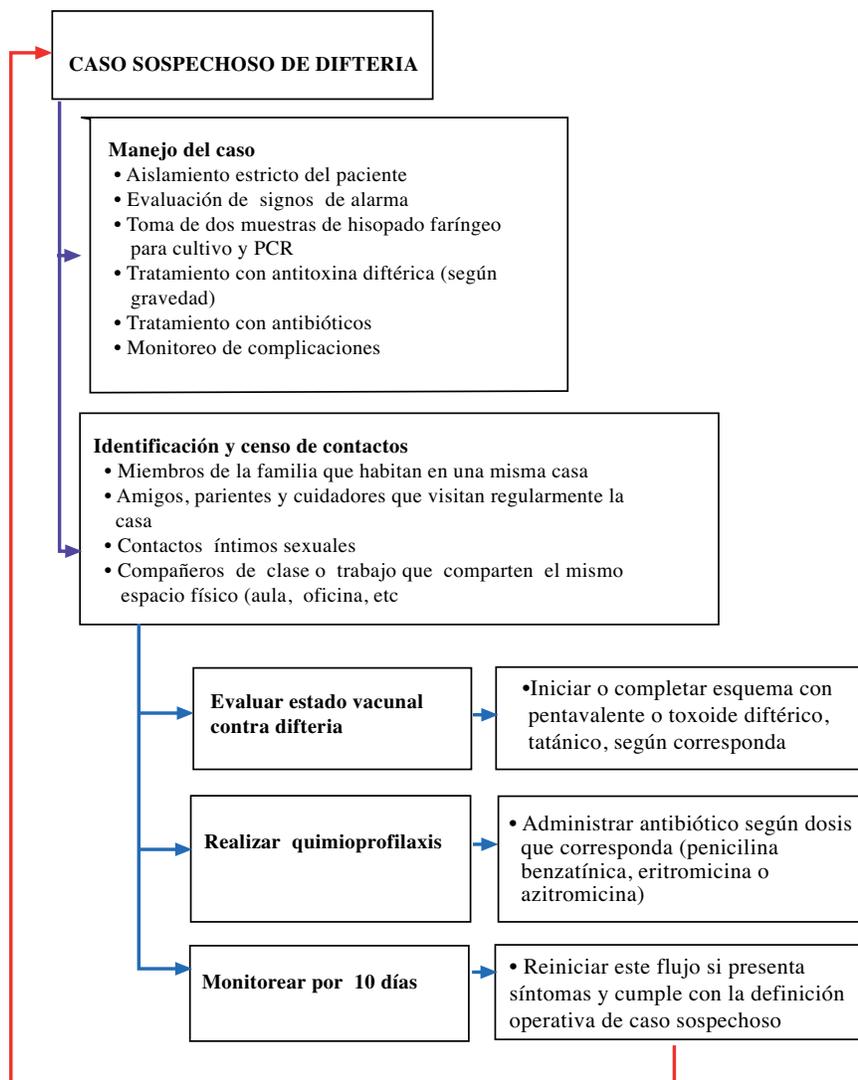


Figura 4. Manejo de casos y contactos.

### Diagnóstico diferencial de faringitis

<b>Estreptococos beta-hemolíticos</b>	Fiebre alta, sin tos, exudado amigdalino y folicular, nódulos yugulo gástricos sensibles, petequias en el paladar
<b>Virus Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)</b>	Fiebre alta, faringitis, adenitis, hepatomegalia, esplenomegalia
<b>Angina de Vincent</b>	Inicio agudo de sangrado y encía dolorosa, úlceras y desprendimiento de la encía
<b>Candidiasis oral</b>	Parches blancos / amarillos en las mejillas internas, la lengua, techo de la boca y garganta; la masa gelatinosa puede eliminarse. Agrietamiento y enrojecimiento en las comisuras de la boca
<b>Diagnóstico diferencial de estridor</b>	
<b>Crup viral</b>	Tos seca, dificultad respiratoria, voz ronca, rinorrea
<b>Absceso retro faríngeo</b>	Hinchazón en los tejidos blandos en la parte posterior de la garganta, dificultad para tragar, fiebre
<b>Epiglotitis</b>	Estridor, niño séptico, poca o nada de tos, incapacidad para beber líquidos
<b>Anafilaxia</b>	Historial de exposición a alérgenos. Sibilancia, choque, urticaria y edema en labios y rostro

Entre las complicaciones graves están: **obstrucción respiratoria, toxemia generalizada aguda, miocarditis y complicaciones neurológicas (con frecuencia neuritis)**. Las complicaciones locales se deben a la extensión de la membrana e incluyen:

- la **difteria laríngea** y la **aspiración de la membrana (o parte de ella)** pueden conducir a una obstrucción respiratoria. Cuando la membrana se extiende hacia abajo puede causar neumonía y obstrucción respiratoria.
- la **sinusitis** y la **otitis media** están asociadas generalmente con la difteria nasofaríngea, como consecuencia del edema de las vías respiratorias superiores.

Las complicaciones generales secundarias a la toxina de la difteria incluyen:

- **Miocarditis:** es la principal causa de mortalidad por difteria. Esta puede complicarse con bloqueos cardíacos y puede progresar hacia la insuficiencia cardíaca congestiva. La miocarditis temprana aparece entre el tercero y el séptimo día de la infección y suele ser mortal. La miocarditis tardía, menos grave, aparece por lo general la segunda semana después del comienzo y, en ocasiones, posteriormente.
- **Complicaciones neurológicas:** se manifiestan principalmente por una neuropatía periférica tóxica, que afecta sobre todo a los nervios motores. Suelen comenzar entre dos y ocho semanas después de la aparición de la enfermedad. La parálisis de los músculos oculares.

### 1.3. Tratamiento

Iniciar la terapia con antibióticos sin esperar el resultado de las pruebas de laboratorio.

#### 1.3.1. Terapia con antibiótico

- Los pacientes con difteria también deben recibir antibióticos para eliminar la bacteria y **reducir el período de transmisibilidad y del estado de portador**.

**Los antibióticos no sustituyen a la antitoxina.**

- Administre antibióticos lo antes posible. No se demore.
- Preferiblemente IV para pacientes que no

pueden tragar o están en estado crítico. Se puede utilizar IM como alternativa en caso de no disponer de IV.

- A la mejora clínica del paciente y tolerancia oral, cambie a la VO.
- Para pacientes estables, usar la vía oral desde el inicio.
- Verificar si hay alergia a la penicilina; el riesgo de anafilaxia es raro.

Para el egreso, el paciente debe cumplir los siguientes requisitos:

1. Estar afebril al menos 48 – 72 horas
2. No presentar ninguna complicación
3. Garantizar el tratamiento vía oral el resto de los días hasta completar los 14 días de tratamiento con azitromicina u otras alternativas
4. Realizar seguimiento clínico de posibles complicaciones por 14 días.

#### Terapia con antitoxina diftérica (ATD)

La antitoxina diftérica se debe utilizar en los casos sospechosos de difteria en un entorno hospitalario, sin esperar la confirmación de laboratorio.

La antitoxina diftérica (ATD) se produjo por primera vez en la década de 1890 y todavía se está produciendo, utilizando suero de caballos hiperinmunizados con toxoide diftérico.

La experiencia clínica mostró disminuciones dramáticas en la mortalidad en grupos de pacientes tratados con antitoxina, en comparación con los pacientes tratados en hospitales que no usaban antitoxina. El tratamiento temprano es crítico. La protección de la ATD es inversamente proporcional al tiempo de duración de la enfermedad antes de la administración.

La antitoxina diftérica (ATD) se aplica en **DOSIS ÚNICA** y esta varía de acuerdo con la severidad del caso. Se administra previa prueba de sensibilidad para prevenir reacciones anafilácticas. La ATD neutraliza la toxina circulante (libre), pero no la toxina fijada a los tejidos. **Por este motivo debe cumplirse la totalidad de la dosis terapéutica en una sola administración.**

La dosis recomendada oscila entre **20 000 y 120 000 unidades**, según la extensión de las lesiones, pues la cantidad de toxina depende del tamaño de las membranas y del tiempo transcurrido desde el momento del comienzo de la enfermedad. El cuadro a continuación presenta las dosis de ATD según **presentación de la enfermedad**. Es importante decir que el peso del paciente NO influye en la dosis de ATD.

**Terapia con antibiótico para casos graves, adultos y niños (hospitalizados)**

Primera elección – dosis		
Penicilina cristalina	Niños	100 000 - 200 000 UI/kg/día IV cada 4 horas hasta la estabilización del paciente
	Adultos	100 000 - 200 000 UI/kg/día IV cada 4 horas hasta la estabilización del paciente

**Terapia pos estabilización del paciente**

Penicilina	Niños	25 000 a 50 000 UI/kg/día IM cada 12 horas hasta completar 14 días
procaínica	Adultos	800 000 UI IM cada 12 horas hasta completar 14 días

**Alternativas (alergia a las penicilinas) para niños o adultos**

Clindamicina	40 mg/kg/día total, IV, fraccionada a cada 6 horas (máximo 2,4 g/d)
Azitromicina	10 mg/kg/día, VO o IV 1 vez al día. Duración: 7 días
Eritromicina	40-50 mg/kg/día, VO máximo: 2 g/día, administrar en dosis de 10-15 mg/kg cada 6 horas, máximo 500 mg por dosis. Duración: 14 días.

**Terapia con antibiótico para casos leves, adultos y niños (ambulatorios)**

Penicilina V (oral)*	Niños	Para todas las personas: 50 mg/kg/día, administrar en dosis divididas en 10-15 mg/kg/dosis administradas cada 6 horas. Máximo: 500 mg por dosis. Duración: 14 días.
	Adultos	
Azitromicina (oral)	Niños	10-12 mg/kg una dosis diaria. Máximo: 500mg/día Duración: 5 días
	Adultos	500 mg diario. Duración: 5 días
Claritromicina (oral)	Niños	15 mg/kg/día. Máximo: 500 mg/día, cada 12 horas. Duración: 14 días.
	Adultos	500 mg cada 12 horas. Duración: 14 días
Eritromicina (oral)	Niños	40-50 mg/kg/día. Máximo: 2 g/día, administrar cada 6 horas. Máximo 500 mg por dosis. Duración: 14 días.
	Adultos	

(\*) En caso de no estar disponible, se pueden considerar las siguientes alternativas:

Sultamicilina (100 - 200 mg/kg) o amoxicilina clavulanato (80 - 100 mg/kg), ambos durante 14 días.

**Dosis de antitoxina diftérica (niños y adultos)**

Gravedad de la enfermedad	Dosis (unidades)
Localización faríngea o laríngea con una duración de 48 horas o menos	20 000 a 40 000
Localizaciones nasofaríngeas	40 000 a 60 000
Difteria cutánea* (no existe consenso en cuanto a la utilidad de la ATD contra la difteria cutánea)	20 000 a 40 000
Enfermedad extensa con una duración de tres días o más, o con tumefacción difusa del cuello	80 000 a 120 000

**Uso de la antitoxina diftérica según criterios de riesgo**

<b>Signos</b>	<b>Criterios de riesgo</b>	<b>Uso de antitoxina diftérica (ATD)</b>
Faringitis, nasofaringitis, amigdalitis, laringitis, traqueítis (o cualquier combinación de estos), fiebre ausente o de bajo grado	Pacientes con dos o más signos o síntomas clasifican como enfermedad leve, que requiere seguimiento del caso	No indicado
Pseudomembrana adherente grisácea		20 000 – 40 000
Hemorragia de la membrana, si se manipula o desprende		20 000 – 40 000
<b>Signos de peligro</b>		
Alteración del nivel de conciencia	Pacientes con al menos un signo clasifican como	40 000 – 60 000
Taquipnea (respiración rápida)	enfermedad moderada a	40 000 – 60 000
Cianosis	grave que requiere control	40 000 – 60 000
Estridor inspiratorio (ruido áspero que se produce cuando el paciente inspira)	cercano y frecuente en institución de salud	40 000 – 60 000
Retracciones (tiraje subcostal al inspirar y uso de músculos accesorios)		60 000 – 80 000
Cuello de toro (edema cervical)		80 000 – 120 000
Desnutrición grave o anemia severa		80 000 – 120 000
Complicaciones		80 000 – 120 000
Cardíacas (pulso débil e irregular, llenado capilar > 3 segundos, extremidades frías, presión baja)		80 000 – 120.000
Renales		80 000 – 120 000
Neurológicas		80 000 – 120 000

La administración de ATD en difteria cutánea se justifica si la úlcera cutánea es lo suficientemente grande (es decir, más de 2 cm<sup>2</sup>) y sobre todo si es membranosa.

La ATD se administra preferentemente por vía intravenosa, ya que alcanza concentraciones sanguíneas terapéuticas más rápido que por vía intramuscular.

**La administración de ATD debe ser en las primeras horas del diagnóstico;** cualquier retraso disminuye la eficacia y aumenta la mortalidad.

La ATD se elabora a partir de plasma rico en anticuerpos contra la toxina diftérica, obtenido de equinos hiperinmunizados, por lo cual puede producir reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, reacción febril o enfermedad del suero). Por lo tanto, se requiere realizar **prueba de sensibilidad a la ATD**.

Para la desensibilización se cumple con el siguiente protocolo y se mantiene disponible todo el tiempo el medicamento epinefrina al 1:1 000 para atender reacciones anafilácticas.

La prueba de sensibilidad se realiza vía

intradérmica en el antebrazo, aplicando 0,1 mL de antitoxina diluida al 1:10 en solución salina normal y en el antebrazo opuesto se aplica 0,1 mL de solución salina normal como control. A los 20 minutos del procedimiento, se observa la zona de aplicación y si hay presencia de una induración de 10 mm o más en el antebrazo donde aplicó la antitoxina, se considera positivo y significa que el paciente es hipersensible y requiere desensibilización. Ver Figura 5.

**Si ocurre una reacción anafiláctica aguda se debe administrar inmediatamente por vía intravenosa epinefrina 0,2 – 0,5 mL de la ampolla de epinefrina 1:1000.**

El uso de la antitoxina como un profiláctico no está recomendado, dado que su valor de protección es de duración corta (1 a 2 semanas solamente) y puede causar sensibilidad al suero equino. La profilaxis con la vacuna de difteria puede dar protección por varios años y prácticamente no ocasiona reacciones.

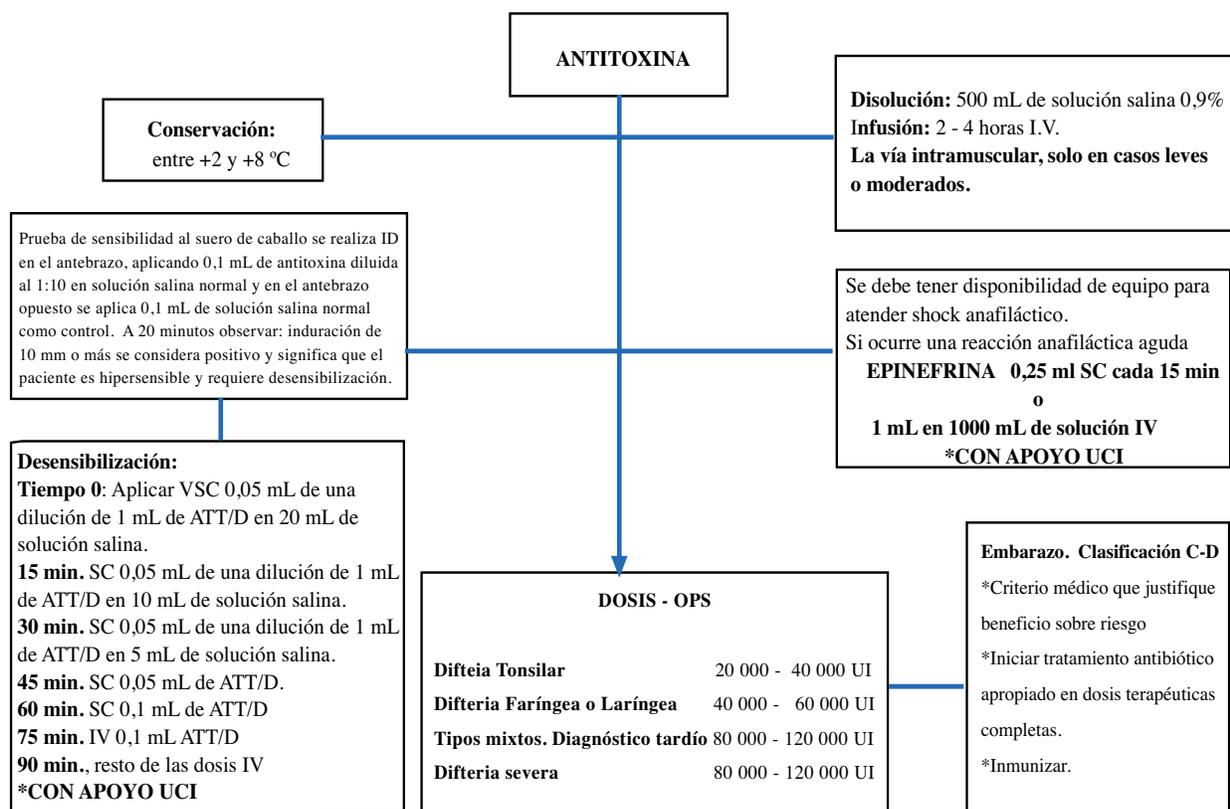


Figura 5. Protocolo de administración de la antitoxina diftérica.

**Nota:** La administración de ATD debe ser en las primeras horas del diagnóstico. Si la antitoxina diftérica no se da hasta tres días después de la aparición de los síntomas debe doblarse la dosis. La antitoxina NO está indicada para la profilaxis. No hay estudios con evidencias de efectos adversos sobre el uso de la ATD durante el embarazo, la cual está considerada droga de categoría C por la FDA 2. Durante el embarazo, la antitoxina diftérica puede ser administrada según análisis de riesgo - beneficio. Iniciar tratamiento antibiótico apropiado en dosis terapéuticas completas.

En mujeres embarazadas la administración de la ATD se realiza si los beneficios superan el riesgo.

### Evaluación del paciente al egreso

Los siguientes puntos deben ser observados al egreso del paciente: en el seguimiento de los casos:

1. Iniciar o complementar **vacunación** durante el período de convalecencia.
2. Evaluación de signos y síntomas sugestivos de complicaciones (cardíacas, neurológicas o renales).
3. **Seguimiento** en consulta ambulatoria según evolución clínica.

### Medidas de prevención y control

- Prevención y control de la transmisión de difteria en los servicios de salud
- Precauciones estándares
- Higiene de manos
- Uso de equipos de protección personal (EPP)
- Precauciones en la transmisión por gotitas
- Medidas específicas
- Durante la hospitalización:
  - Vacunación del personal de salud
  - Inmunización a la población
  - Investigación de contactos
  - Vacunación de contactos

**Antibióticos de elección para quimioprofilaxis de contactos**

Medicamento	Dosis
<b>Penicilina benzatínica (intramuscular)</b>	Personas < 23 kg: 600 000UI/IM, dosis única
<b>Eritromicina (Oral)</b>	Personas >=23 kg: 1 200 000UI/IM, dosis única Niños: 40-50 mg/kg/día. Dividida en 4 dosis. Duración: 7 días Adultos: 1 g/día. Dividida en 4 dosis. Duración: 7 días
<b>Azitromicina (Oral)</b>	Niños: 10-12 mg/kg una dosis diaria. Máximo: 500 mg/día. Duración: 5 días Adultos: 500 mg una vez al día. Duración: 5 días.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Brown C. Public health control and management of diphtheria (in England and Wales) 2015 Guidelines. [Online] March 2015 [citado 5 de octubre de 2016]. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/416108/Diphtheria\\_Guidelines\\_Final.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/416108/Diphtheria_Guidelines_Final.pdf)
- Byard R. Diphtheria - 'The strangling angel' of children. J of Forensic and Legal Medicine 2013;20:65-68.
- Cano R, Sierra M, Tello O. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book. 13th Edition 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13ª edición. En: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editores. Washington D.C. Public Health Foundation. 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention. Principios de epidemiología. Traducción Segunda edición en inglés. Curso 3030G CDC, Atlanta, Ga, USA. Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia, 2004.
- Instituto Nacional de Salud. Instructivo búsqueda activa en la vigilancia de enfermedades prevenibles por vacunas. Disponible en internet <http://www.ins.gov.co/lineas-deaccion/Subdireccion-Vigilancia/Lineamientos%20y%20Documentos/Anexo%203%20Intructivo%20Búsqueda%20BAC.pdf>
- Manual de investigación y control de brotes epidémicos para el nivel local. Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Perú. Disponible en internet: <http://salud.regioncallao.gob.pe/epidemiologia/Manual%20de%20investigacion%20y%20Control%20de%20Brotes%20epidemicos%20OGE.pdf>
- Ministerio de Salud Perú. Guía de investigación de brotes de infecciones respiratorias agudas e influenza. Dirección General de Epidemiología. 2007.
- Ministerio de Salud y Asistencia Social. Guía de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedades del P.A.I. Caracas. 1990.
- National Institute for Communicable Diseases. (NICD). Recommendations for the Management and Public Health Response to Diphtheria. Africa: Compiled by the Division of Public Health Surveillance and Response, National Institute for Communicable Diseases (NICD) of the National Health Laboratory Service (NHLS); 2015.
- Organización Mundial de la Salud/Organización Mundial de la Salud (2008). Reglamento Sanitario Internacional (2005). 2ª edición. Ginebra, 2008:74.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Control de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B. Guía práctica. 2006.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Inmunización en las Américas, 2013-2017. Disponible en: [http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3573:2010-immunization-brochure&Itemid=2573&lang=es](http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3573:2010-immunization-brochure&Itemid=2573&lang=es)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Memorias curso de gerencia para el manejo efectivo del plan ampliado de inmunizaciones PAI. Disponible en: [http://www1.paho.org/english/ad/fch/im/isis/epi\\_mod/spanish/1/home.asp](http://www1.paho.org/english/ad/fch/im/isis/epi_mod/spanish/1/home.asp).
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). El control de las enfermedades transmisibles. 19ª edición. Washington, David L. Heymann, Editor. Publicación Científica y Técnica nro. 635. 2011.
- Instituto de Salud Carlos III. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS\\_RENAVE.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf)
- University of Illinois at Chicago. Investigating an outbreak, Disponible en internet: <http://www.uic.edu/sph/prepare/courses/PHLearning/EpiCourse/6InvestigatingAnOutbreak.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. Programa Mundial de Inmunizaciones, WER 2017 Auge, WHO position paper on diphtheria.
- Organización Panamericana de la salud. [www.paho.org](http://www.paho.org). OPS/OMS 2018