



PROTOCOLO DE VIGILANCIA Y ALERTA DE DIFTERIA

Actualizado a mayo 2012

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	3
Introducción	3
Agente	4
Reservorio	4
Modo de transmisión	4
Periodo de transmisibilidad	4
Inmunidad/Susceptibilidad	4
VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD	5
Objetivos	5
Definición de caso	5
Clasificación de los casos	6
DEFINICION DE ALERTA	6
MODO DE VIGILANCIA	6
Declaración de la enfermedad	7
Organización de recursos para intervención ante la alerta	8
MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA	8
Vacunación	8
Medidas de control ante un caso y sus contactos	9
Medidas de control ante un brote	12
BIBLIOGRAFÍA	13
ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE DIFTERIA	16
INVESTIGACIÓN DE LAS MUESTRAS CLÍNICAS EN EL LABORATORIO PARA EL ESTUDIO DE DIFTERIA. RECOMENDACIONES	19

Protocolo de Vigilancia y Alerta de Difteria



PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE DIFTERIA

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Introducción

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 a la piel (*difteria cutánea*) u otras localizaciones (conjuntiva, vagina). La difteria está causada por *Corynebacterium diphtheriae* y ocasionalmente por *Corynebacterium ulcerans* o *Corynebacterium pseudotuberculosis*.

El principal factor patógeno del género *Corynebacterium* es su capacidad de producir una exotoxina causante de las manifestaciones locales y de los efectos tóxicos sistémicos. La lesión característica de la difteria es una membrana que se localiza habitualmente en la faringe, se engrosa, va adquiriendo una coloración blanco-grisácea y puede extenderse hacia la pared posterior de la faringe o de la tráquea. La membrana se hace adherente y al tratar de despegarla sangra con facilidad. No obstante la membrana faríngea puede no aparecer, particularmente en personas vacunadas.

La *difteria cutánea* afecta sobre todo a zonas expuestas, aparece como una lesión inflamatoria acompañada de vesículas que evoluciona hacia una úlcera crónica no progresiva bien delimitada que puede aparecer con una membrana gris sucia. La difteria cutánea raramente se asocia a signos de toxicidad y puede ser indistinguible de otros trastornos dermatológicos crónicos como *eczemas* o *psoriasis*.

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

Otros patógenos pueden producir una lesión membranosa en la garganta similar a la diftérica, por lo que procede hacer **diagnóstico diferencial** con la faringitis vírica y bacteriana, especialmente estreptocócica, angina de Vincent, mononucleosis infecciosa, sífilis oral y candidiasis. En la difteria laríngea, habrá que hacer diagnóstico diferencial con la epiglotitis causada por *Haemophilus influenzae* tipo b, el espasmo laríngeo, la presencia de un cuerpo extraño y la laringotraqueítis vírica.

Agente

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

Reservorio

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

Modo de transmisión

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

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

Periodo de transmisibilidad

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

Período de incubación generalmente dura entre 2 y 7 días aunque puede ser más largo.

Inmunidad/Susceptibilidad

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

El **toxóide diftérico** es la toxina diftérica modificada que ha perdido su capacidad tóxica pero mantiene su capacidad inmunógena por lo que se utiliza para la **inmunización activa** frente a difteria. La **inmunización pasiva** con inmunoglobulina específica -antitoxina- neutraliza la toxina circulante.

Existe una buena correlación entre el nivel de antitoxina y el grado de protección frente a difteria clínica (parámetro subrogado de protección). El mínimo título protector de anticuerpos frente a toxina en una muestra de suero es de 0,01 UI/ml.

Antes de la introducción de la vacuna la difteria causaba epidemias cada diez años que afectaban sobre todo a los niños en los meses fríos del año. Sin embargo, en los últimos brotes ocurridos en los EE.UU (1980) y en Europa del Este (1990) los casos se han producido en adolescentes y adultos jóvenes mal vacunados. Muchos brotes han afectado a indigentes, alcohólicos y grupos desfavorecidos. Aunque en la mayoría de los países de Europa no hay difteria siguen apareciendo **casos en Letonia, Federación Rusa y Ucrania**. La difteria sigue siendo endémica en muchas zonas del mundo: zonas de **Latinoamérica y región del Caribe, Sudeste Asiático, Oriente Medio y África**, donde la cobertura de inmunización infantil con tres dosis de DTP es inferior al 50%.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

En España la difteria es una enfermedad de declaración obligatoria desde 1901.

Objetivos

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

Definición de caso

Criterio clínico: cualquier persona con alguna de las siguientes formas clínicas:

- **Difteria respiratoria:** enfermedad del tracto respiratorio superior con laringitis o nasofaringitis o amigdalitis Y una membrana ó pseudomembrana
- **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

Criterio epidemiológico: vínculo epidemiológico con un caso confirmado

Criterio de laboratorio: aislamiento en una muestra clínica de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* o *Corynebacterium pseudotuberculosis* **productores de toxina**.

Para poder clasificar una cepa de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* como **productora de toxina** es necesario realizar el **test de Elek**. Los test basados en la PCR detectan si la cepa es portadora del **gen tox**, pero no demuestran si la cepa expresa la toxina diftérica, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela. Algunos aislamientos poseen el gen de la toxina pero biológicamente no la expresan, por ello en el diagnóstico de difteria el test de PCR se utilizará siempre junto con el **test de Elek**. (Ver anexo)

Clasificación de los casos

Difteria Respiratoria:

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

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

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

Difteria Cutánea y de Otras Localizaciones

Caso sospechoso: no procede

Caso probable: no procede

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

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

DEFINICION DE ALERTA

Según la Orden de 11 de diciembre de 2008, se considera alerta en Salud Pública un caso de esta enfermedad por ser EDO de declaración urgente, así como es alerta un brote epidémico o agrupación inusual de casos de esta enfermedad.

Dada la situación epidemiológica en nuestro país, la aparición de un solo caso de difteria requiere instaurar inmediatamente medidas de control tales como aislamiento y tratamiento del caso, vacunación y profilaxis de los contactos y será considerado como brote.

MODO DE VIGILANCIA

En España no se han notificado casos autóctonos de difteria desde 1986. En este contexto epidemiológico es difícil mantener la sospecha clínica sobre la enfermedad tanto en su presentación respiratoria como en otras localizaciones cutáneas y otras aún más raras. Sin embargo, la posibilidad de recibir tanto casos importados como personas que hayan tenido contacto con viajeros procedentes de zonas con casos, hace recomendable extremar las medidas de alerta temprana y el seguimiento de los pacientes con clínica sospechosa. En el caso de la difteria cutánea, la baja frecuencia hace necesario realizar diagnóstico diferencial cuando aparecen lesiones cutáneas de evolución tórpida en personas con enfermedades crónicas (diabetes, insuficiencia renal crónica o pacientes con tratamiento inmunosupresor). Hay que investigar el antecedente de contacto con animales, incluidos perros y gatos domésticos.

Declaración de la enfermedad

Según la Orden de 11 de diciembre de 2008, se considera alerta en Salud Pública un caso de esta enfermedad por ser EDO de declaración urgente, así como es alerta un brote epidémico o agrupación inusual de casos de esta enfermedad.

Notificación de alerta por caso de EDO urgente y brote.

La sospecha de alerta se debe investigar y comunicar de manera urgente a SVEA.

En días laborables, en horario de 8:00 a 15:00 horas si la detección de la sospecha de la alerta se produce en Atención primaria la notificación se efectuará a Epidemiología de Atención Primaria (EAP) del Distrito Sanitario o Área de Gestión Sanitaria, mediante teléfono. Si se produce en Atención Hospitalaria se realizará a Medicina Preventiva (MP), que contactará telefónicamente con EAP del Distrito Sanitario correspondiente. EAP o MP grabarán la ficha correspondiente en la aplicación RedAlerta con los datos disponibles adjuntando a la misma la encuesta epidemiológica de la enfermedad, e informarán vía telefónica a la Delegación Provincial, Sección de Epidemiología.

- Desde EAP se pondrán en contacto con el Centro de Salud correspondiente.
- La Sección de Epidemiología de la Delegación, tras comunicarlo al Jefe de Servicio, valorará la necesidad de comunicarlo a otra unidad de la Delegación, u otros organismos, según características y magnitud de la alerta.

Entre las 15.00 y las 8:00 horas del día siguiente, los fines de semana y festivos, la comunicación se realizará:

- A la EPES, utilizando el número de teléfono **902.220.061**.
- La EPES avisará a través del teléfono provincial de alerta a epidemiología, que grabará el caso en la aplicación redalerta y lo comunicará al teléfono central de alertas.

El personal médico con ejercicio privado, lo comunicará al Técnico de Salud de Atención *Primaria* del Distrito Sanitario o Área de Gestión Sanitaria.

La declaración de alerta por brote no sustituye la declaración de cada caso.

En caso de alerta por brote, la unidad de SVEA correspondiente adjuntará en la ficha de RedAlerta el informe final del brote dentro de los 40 días desde la fecha de aparición de la alerta y en todo caso antes de los 60 días. Además se realizará un informe inicial a las 48 horas de la declaración y actualizaciones posteriores cuando existan cambios relevantes. Desde el Servicio de Epidemiología y Salud Laboral se remitirá la información correspondiente al CNE en un máximo de tres meses tras finalizar su investigación. Si se sospecha interés supracomunitario, se informará de forma urgente.

El servicio de Vigilancia Epidemiológica de la comunidad autónoma comunicará de forma **urgente** los casos sospechosos, probables y confirmados de **difteria respiratoria** al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad y al Centro Nacional de Epidemiología. El CCAES valorará su notificación a la OMS a través del Reglamento Sanitario Internacional y al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea (EWRS). Se enviará encuesta epidemiológica al Centro Nacional de Epidemiología a través de la Red Nacional de Vigilancia (Anexo).

Los casos confirmados de **difteria cutánea o de difteria de otras localizaciones** se notificarán a la RENAVE.

Organización de recursos para intervención ante la alerta

La declaración de alerta implica una intervención inmediata.

Tras la sospecha de alerta, EAP o Epidemiología en el Equipo de Alerta Provincial deben iniciar la intervención, que se detalla en el punto posterior.

Desde la Delegación Provincial se garantizará la realización de la intervención por las unidades implicadas.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Vacunación

La **inmunización activa** frente a difteria es la estrategia más eficaz para la prevención de la enfermedad. La vacunación con toxoide diftérico proporciona inmunidad frente a toxina diftérica aunque se observa pérdida de la inmunidad con el tiempo. La vacuna es muy efectiva en la prevención de la enfermedad grave y de la mortalidad, pero no protege frente a la colonización nasofaríngea, por lo que se estima que su efectividad total frente a la enfermedad clínica es de un 70%-90%.

La **primovacunación** con tres o más dosis induce títulos protectores de anticuerpos en el 95,5% de los vacunados y en el 98,4% después de la administración de cinco dosis de vacuna. La administración de **dosis de recuerdo** tras la primovacunación produce una respuesta inmune secundaria que asegura protección individual incluso después de un largo periodo de tiempo tras la primovacunación,

Incluso en países con altas coberturas de vacunación infantil, la difteria puede re-emerger cuando existen fallos en la vacunación de los niños y hay pérdida de inmunidad en los adultos. Puesto que la difteria continúa siendo endémica en muchas zonas del mundo existe la posibilidad de casos importados, por lo que es fundamental mantener altas coberturas de vacunación. A nivel mundial el objetivo para el control de la difteria es conseguir el 90% de cobertura con tres dosis de vacuna DTP en el primer año de vida.

- **Vacunación infantil**

En España, la vacunación frente a difteria se introdujo en 1945 con bajas coberturas y en 1965 se realizaron campañas masivas de vacunación, junto con las vacunas frente a tétanos y tos ferina (DTP), administrando dos dosis a los niños entre los 3 meses y 3 años que alcanzaron coberturas del 70%. En 1967 se introdujo una 3ª dosis y en 1975 se implantó el primer **calendario de vacunación infantil**, que incluía la primovacunación con tres dosis, y una dosis de recuerdo. El calendario actual de vacunaciones aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (2007) recomienda la primovacunación con tres dosis (2, 4 y 6 meses de edad) y tres dosis de recuerdo (15-18 meses, 4-6 años y 14-16 años).

- **Vacunación del adulto**

Las recomendaciones de vacunación de adultos frente a difteria y tétanos se actualizaron en 2009 y se pueden consultar en el documento “*Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009*”. Ministerio de Sanidad y Consumo.

http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf

El **personal sanitario y personal que trabaja en laboratorio** debe estar adecuadamente vacunado frente a difteria. Así mismo las **personas que viajen a zonas endémicas** deberán actualizar el calendario de vacunación frente a difteria antes de viajar.

Medidas de control ante un caso y sus contactos

Actuación recomendada en los casos

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

- **Aislamiento:** el paciente permanecerá en **aislamiento respiratorio** en la difteria respiratoria y en **aislamiento de contacto** en la difteria cutánea, hasta que dos cultivos de muestras de garganta y nariz y de las lesiones en la difteria cutánea, tomados al menos con 24 horas de diferencia y al menos 24 horas después de completar el tratamiento antibiótico, sean negativos. Si no se pueden obtener cultivos el aislamiento se mantendrá hasta 14 días después de iniciado el tratamiento antibiótico adecuado. Además, todos los objetos que hayan estado en contacto directo con el paciente o con sus secreciones deberán desinfectarse mientras el enfermo permanezca en aislamiento.
- Se **recogerán muestras** de garganta y nariz y además de las lesiones si se sospecha difteria cutánea, para la confirmación de los casos en el laboratorio. Las muestras se enviarán al Centro Nacional de Microbiología, a través de la plataforma GIPI bajo el Programa de Vigilancia Microbiológica en el apartado “Cepas toxigénicas de *Corynebacterium.ssp*” (ver anexo).
- Administración de **antitoxina diftérica:** el éxito del tratamiento de un caso sospechoso de difteria depende de la administración rápida de la antitoxina diftérica. La antitoxina solo neutraliza la toxina libre circulante, no la fijada a los tejidos, por lo que es clave que se administre tan pronto como se sospeche el diagnóstico, después de tomar las muestras clínicas pero sin esperar a que haya confirmación de laboratorio. La letalidad y la frecuencia de complicaciones, como miocarditis o neuritis, están directamente asociadas con el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y la administración de antitoxina. La antitoxina diftérica es un **antisuero hiperinmune** producido en caballos por lo que antes de su administración se recomienda realizar pruebas de hipersensibilidad. Las dosis y las vías de administración de la antitoxina diftérica deberán ajustarse a las indicaciones del fabricante del producto. En general, la dosis varía entre 20.000 y 120.000 unidades dependiendo de la extensión de las lesiones y de los días de evolución de la enfermedad. Con la administración intravenosa se

alcanzan antes las concentraciones sanguíneas terapéuticas por lo que se prefiere esta vía a la vía intramuscular. La antitoxina no está recomendada como quimioprofilaxis. No existe consenso en cuanto al uso de la antitoxina en el tratamiento de la difteria cutánea. En las situaciones en las que se considere necesario administrar **antitoxina diftérica** las autoridades sanitarias de la comunidad autónoma correspondiente la solicitarán al departamento de Medicamentos Extranjeros de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- El **tratamiento antibiótico** es necesario para eliminar el microorganismo, detener la producción de toxina y reducir la transmisión, pero no sustituye a la antitoxina. El tratamiento antibiótico se mantendrá durante 14 días.
- **Vacunación:** padecer la enfermedad no confiere necesariamente inmunidad natural. **Los pacientes diagnosticados de difteria deberán vacunarse** antes de abandonar el hospital; dependiendo de su estado de vacunación se iniciará o se completará pauta de vacunación frente a difteria siguiendo el calendario vigente.

Actuación recomendada en los contactos de un caso de difteria

- **Búsqueda activa de contactos:** cuando se produce un caso de difteria es necesario prevenir la aparición de casos secundarios y detectar portadores asintomáticos susceptibles de transmitir la bacteria. Las medidas de control deben mantenerse mientras que se investiga la toxigenicidad de la cepa.

DEFINICIÓN DE CONTACTO

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

Alto riesgo:

- Convivientes en el mismo domicilio
- Contactos íntimos/sexuales
- Personal sanitario que haya realizado maniobras de resucitación o que haya manipulado lesiones de difteria cutánea

Riesgo moderado:

- Miembros de la familia, amigos, parientes y cuidadores que visiten el domicilio regularmente
- Personal sanitario que ha estado en contacto con el paciente

- Compañeros de la misma clase en el colegio o personas que comparten el mismo despacho en el trabajo
- En viajes de varias horas de duración (6-8 horas) los pasajeros que ocuparon asientos contiguos

Tras una valoración individualizada de cada situación, la investigación de contactos podría comenzar por los contactos de alto riesgo y continuar por el resto de contactos. La investigación de contactos diferentes a los arriba descritos no es útil y no está indicada.

- **Recogida de información:** en todos los contactos se recogerá información sobre el estado de vacunación, antecedentes de enfermedad y antecedentes de viaje, ya que un contacto podría ser la fuente de infección del caso.
- **Recogida de muestras:** antes de comenzar la quimioprofilaxis antibiótica se recogerán muestras de exudado nasal y faríngeo así como muestras de cualquier herida o lesión en la piel.
- **Vigilancia activa de los contactos** definidos anteriormente. Se realizará durante al menos durante los siete días posteriores a la última exposición y deberá incluir la inspección de garganta en busca de membranas y la medición de la temperatura corporal. Se valorará la posibilidad de que los contactos realicen “autovigilancia” y en el caso de que presentaran síntomas compatibles acudirían a su médico.
- **Administración de profilaxis antibiótica:** hay dos razones para la administración de profilaxis antibiótica, tratar la enfermedad en los contactos recientemente infectados y tratar a los portadores y por tanto reducir el riesgo de transmisión a otros contactos susceptibles. La pauta recomendada es:
 - Una sola dosis de penicilina benzatina intramuscular (600.000 unidades para niños <6 años y 1.200.000 unidades para ≥ 6 años), o
 - 7-10 días de eritromicina (40 mg/Kg/día para niños y 1 g/día para adultos repartidos en varias tomas), es una alternativa aceptable aunque se corre el riesgo de que no se complete el tratamiento. También se pueden utilizar otros macrólidos como claritromicina o azitromicina.
- **Resultados de laboratorio:** las tasas de portador de *C. diphtheriae* toxigénico entre contactos familiares pueden llegar a ser del 25%. Los contactos que sean **portadores de una cepa toxigénica** deben ser aislados y tratados como los casos. Se tomarán las siguientes medidas:
 - Los portadores deben evitar el contacto con personas no vacunadas adecuadamente.
 - Los portadores que en su trabajo manipulen alimentos o puedan estar en contacto con personas no inmunizadas deben ser excluidos de sus tareas hasta que se confirme que ya no son portadores.
 - Identificar los contactos estrechos de los portadores y adoptar las mismas medidas de prevención que con los contactos de un caso.
 - Repetir el cultivo: se recogerán dos muestras de exudado nasal y faríngeo así como de cualquier herida o lesión en la piel, al menos 24 horas después de completar el tratamiento antibiótico y con al menos 24 horas de diferencia. Las personas que continúen con cultivo

positivo deberán recibir un tratamiento adicional de 10 días con eritromicina oral y enviar posteriormente muestras para un nuevo cultivo.

- **Vacunación:** todos los contactos recibirán inmediatamente una dosis de toxoide diftérico a menos que hubieran sido vacunados en los 12 meses previos y completarán, si procede, la pauta de vacunación siguiendo el calendario de vacunación vigente.

Ante las **infecciones causadas por cepas toxigénicas de *C. ulcerans*** además hay que investigar antecedentes de contacto con animales y de consumo de leche cruda. Si se sospechara transmisión desde animales habría que consultar con los servicios veterinarios.

Cuando se identifique un *C. diphtheriae no toxigénico* debe considerarse como un patógeno potencial. Si el paciente tuviera síntomas, debe iniciarse el tratamiento antibiótico. No es necesario asegurarse de la negativización de los cultivos ni investigar los contactos.

Medidas de control ante un brote

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

Los puntos clave para el control de un brote:

- Asegurar una alta cobertura de vacunación en la población afectada
- Diagnóstico y tratamiento rápido de los casos
- Rápida investigación y administración de profilaxis en los contactos
- Se revisarán las coberturas de vacunación local y nacional para cumplir con los objetivos de la OMS: coberturas al menos del 90% en niños y del 75% en adultos

Si fuera necesario se implantarán programas de inmunización en adultos, particularmente en personas que se consideren grupos de alto riesgo como el personal sanitario, personal de las fuerzas armadas, maestros, empleados de servicios públicos que mantengan contacto frecuente con el público. Se incluirán los indigentes y alcohólicos. Si la situación epidemiológica lo exigiese, se incluiría en los programas de inmunización a toda la población adulta, utilizando vacuna que contenga toxoide diftérico reducido.

BIBLIOGRAFÍA

- Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 19th Edition. American Public Health Association 2008.
- Wharton M, Vitek CR. Toxoide diftérico. En: Plotkin, Orenstein, Picazo. Vacunas, edición española. 2009.
- MacGregor RR. Corynebacterium Diphtheriae. En Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Mandell, Douglas y Bennett, eds 6th ed. Vol. 2; 2006, pp: 2457-65.
- Centres for Disease Control and Prevention Epidemiología y prevención de las enfermedades inmunoprevenibles. 10^a edición. enero 2007.
- WHO. The immunological basis for immunization series. Module 2. Diphtheria. In: Immunization, Vaccines and Biologicals. Geneva, 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597869_eng.pdf
- Diphtheria: Manual for the management and control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. 1994. ICP/EPI 038(B).
- Diphtheria: Manual for the laboratory diagnosis of diphtheria. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. 1994. ICP/EPI 038(C).
- Efstratiou A, Engler KH, Mazurova IK, Glushkevich T, Vuopio-Varkila J, and Popovic T. Current Approaches to the Laboratory Diagnosis of Diphtheria. JID 2000;181 (Suppl 1).
- Decisión de la Comisión de 28/IV/2008, que modifica la Decisión 2002/253/CE por la que se establecen las definiciones de los casos para comunicar las enfermedades transmisibles a la red comunitaria, de conformidad con la Decisión n° 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.
- First Annual Meeting of the Diphtheria Surveillance Network in Europe (EDSN). ECDC, Stockholm, March 2011.
- White Joanne. Epidemiology of diphtheria and related infections in EU, 2009. First Annual Meeting of the European Diphtheria Surveillance Network (EDSN). ECDC, Stockholm, March 2011.
- Bonnet JM; Begg NT. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control. Health Protection Agency Guidelines. Communicable Diseases and Public Health 1999. Vol 2 n° 4 http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947407702

- Efstratiou A, George RC. Laboratory guidelines for the diagnosis of infections caused by *Corynebacterium diphtheria* and *C. ulcerans* Health Protection Agency Guidelines. Communicable Disease and Public Health 1999. Vol 2 nº 4
http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947407702http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1197637081250
- Rous SW et al. Chapter 22: Laboratory Support for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. In: CDC. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Manual, 4th edition, 2008.
<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt22-lab-support.pdf>
- Immunisation against infectious disease - 'The Green Book' - 2006 updated edition. Diphtheria Chapter 15. Update November 2009. Department of Health. United Kingdom Government
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108818.pdf
- Immunoglobulin Handbook. Diphtheria. Diphtheria Antitoxin. Health Protection Agency United Kingdom Update april 2009.
http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947367611
- Tejpratap S.P. Tiwari. Chapter 1: Diphtheria. In: CDC. Vaccine Preventable Diseases Surveillance Manual, 5th edition, 2011. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.pdf>
- Tejpratap S. P. Tiwari. Chapter 3: Diphtheria. In: CDC. Health Information for International travel. 2012.. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/diphtheria.htm>
- Diphtheria vaccines. WHO position paper. Weekly Epidemiol Rec, 2006; 81:21-32.
<http://www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf>
- ECDC Guidance. Scientific panel on childhood immunisation schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination 2009.
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf
- Ministerio de Sanidad y Política Social Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Vacunación en adultos. Recomendaciones Año 2004. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
<http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>
- Consejo Interterritorial de Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunaciones recomendado (2007). Ministerio de Sanidad y Consumo.
<http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/c2007.pdf>

- Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad y Consumo.
http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf
- Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.
<http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf>
- Wagner KS, Stickings P, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Sesardic D, et al. A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. *Vaccine*. 2009;28:14-20.
- Perkins S, Cordery R, Nixon G, Abrahams A, Andrews J, White J, Efstratiou A, Anaraki S. Investigations and control measures following a non-travel-associated case of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*, London, United Kingdom, December 2009-January 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(16):pii=19544.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19544>
- Bonmarin I, Guiso N, Fleche-Mateos A, Patey O, Patrick AD, Levy-Bruhl D. Diphtheria: a zoonotic disease in France? *Vaccine*. 2009;27:4196-200.
- Rousseau C, Belchior E, Broche B, Badell E, Guiso N, Laharie I, Patey O, Lévy-Bruhl D. Diphtheria in the south of France, March 2011. *Euro Surveill*. 2011;16(19):pii=19867.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19867>
- Fredlund H, Norén T, Lepp T, Morfeldt E, Henriques Normark B. A case of diphtheria in Sweden, October 2011. *Euro Surveill*. 2011;16(50):pii=20038.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20038>
- Maltezou HC, Wicker S, Borg M, Heininger U, Puro V, Theodoridou M, et al. Vaccination policies for health-care workers in acute health-care facilities in Europe. *Vaccine*. 2011;29:9557-62
- Dias AA, Santos LS, Sabbadini PS, Santos CS, Silva Junior FC, Napoleao F, et al. *Corynebacterium ulcerans* diphtheria: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide. *Rev Saude Publica*. 2011;45:1176-91.
- Orden de 11 de diciembre de 2008, por la que se modifica la Orden de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el Sistema de Vigilancia Epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Andalucía y se establece la relación de enfermedades de declaración obligatoria.

ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA DE DIFTERIA

DATOS DEL DECLARANTE Y DE LA DECLARACIÓN

Comunidad Autónoma declarante:

ID caso redalerta: ID brote redalerta:

Persona que realiza la encuesta: TLF:

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Apellidos: Nombre:

Domicilio: Localidad: TLF. :

Fecha de Nacimiento: __-__-____ Edad en años: __ Edad en meses en menores de 2 años: __

Sexo: Hombre Mujer Desconocido

País de origen: _____ Año de llegada a España: ____

(País en el que ha nacido o del que procede)

Ocupación _____ Centro de Estudio (aula)/ Trabajo _____

DATOS SOBRE LA ENFERMEDAD

Fecha del caso: __ - __ - ____

Signos/Síntomas:

	SI	NO	NC.
Dolor de garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor /inflamación de ganglios linfáticos cervicales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ronquera /tos intensa /estridor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edema de cuello	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membrana faríngea adherente con inflamación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síntomas graves (postración, coma)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miocarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesiones cutáneas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Otros Especificar: _____

Complicaciones: Sí No Especificar: _____

Localización anatómica de la membrana o lesión:

Tonsilar Faríngea Laríngea /Traqueal Nasal Cutánea Otra localización

Tratamiento:

Antibiótico: Sí No NC Tipo de antibiótico _____ Dosis/día _____ Duración _____

Antitoxina: Sí No NC Dosis _____ Fecha __-__-__

Ingreso en hospital: Sí No Desconocido

Fecha de hospitalización: __-__-__ Fecha de alta: __-__-__

Defunción Sí No Desconocido Fecha de defunción: __-__-__

DATOS DE LABORATORIO

Agente etiológico:

C. diphtheriae Tipo: Mitis Intermedius Gravis Belfanti

C. ulcerans *C. pseudotuberculosis*

Fecha de diagnóstico microbiológico: __/__/__

Criterios analíticos:

Tipo de muestra recogida: Exudado Nasal Exudado faríngeo Lesión cutánea Otra

Cultivo: Positivo Negativo No realizado

Toxigenidad:(Test de Elek): No toxigénico Toxigénico No realizado

PCR (identificación del gen *tox*): Positivo Negativo No realizado _____

DATOS SOBRE LA EXPOSICIÓN

Antecedentes de viaje:

¿Ha realizado un viaje recientemente? Sí No NC

¿Dónde? (País/Países): _____

Fecha de regreso: __-__-__

Contacto con personas procedentes de zona endémica:

¿Ha tenido contacto con alguna persona procedente de zona endémica? Sí No NC

País de procedencia _____

Contacto con casos de difteria:

¿Ha tenido contacto con alguna persona enferma de difteria? Sí No NC

Especificar: _____

Contacto con animales:

¿Ha tenido contacto con animales? Sí No NC

Especificar: _____

Lugar probable de infección (si es diferente al de residencia):

Municipio: _____ Provincia: _____ País: _____

ANTECEDENTES DE VACUNACIÓN

Presenta documento de vacunación Sí No Desconocido

Vacunado Sí No Desconocido

Número de dosis: _____

Fecha de última dosis recibida: __-__-____

CATEGORIZACIÓN DEL CASO

Clasificación del caso: Sospechoso Probable Confirmado

Importado: Sí No

Asociado a brote: Sí No Número de identificación del brote: _____

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA OBSERVACIONES

ANEXO

INVESTIGACIÓN DE LAS MUESTRAS CLÍNICAS EN EL LABORATORIO PARA EL ESTUDIO DE DIFTERIA. RECOMENDACIONES

En la investigación de laboratorio se tendrá en cuenta que:

El cultivo es clave para la confirmación de difteria y que para confirmar la toxigenicidad de las cepas se realizará el *test de Elek*. Hay que recoger una muestra clínica en cuanto se sospeche difteria, incluso cuando ya se haya iniciado el tratamiento antibiótico, aunque preferiblemente se deben recoger antes. Se recogerán muestras (con dos hisopos para cada localización) de la nariz, de la garganta y de las membranas si las hubiere (se debe coger muestra de debajo de la membrana donde se concentra la bacteria). En la difteria cutánea se recogerán también muestras de las lesiones. Uno de los hisopos se utilizará para la inoculación en medios de cultivo y el otro para la extracción del ADN. Así mismo se recogerán muestras de exudado nasal y de garganta de todos los contactos estrechos expuestos a un caso sospechoso de difteria. El aislamiento de *C. diphtheriae* toxigénico en los contactos puede ayudar a confirmar el diagnóstico cuando el cultivo del paciente sea negativo. Las muestras deben ser enviadas rápidamente al laboratorio para cultivo en un medio apropiado (Amies gel, Cary Blair, Stuart o similar).

Todos los cultivos positivos para *C. diphtheriae* deberán **biotiparse**. En todos los cultivos positivos para *Corynebacterium* deberá **investigarse la toxigenicidad** de la cepa con el test de Elek. Los métodos disponibles para investigar la toxigenicidad de las cepas son test fenotípicos, como el **test de Elek convencional y modificado**, y **test genotípicos** basados en la PCR, que detecta el gen de la toxina. Los test de Elek convencional y modificado proporcionan resultados entre 3-24 horas. Los test genotípicos basados en la PCR ofrecen las ventajas de la rapidez, sencillez y facilidad de interpretación y ya están disponibles en muchos laboratorios. La PCR es particularmente útil cuando los microorganismos en las muestras son no viables porque se han recogido después de haber empezado el tratamiento antibiótico o cuando el intervalo entre la recogida de la muestra y la llegada al laboratorio ha sido muy largo. Los test basados en la PCR se pueden realizar sobre los aislamientos, los frotis o sobre las muestras de la membrana. Sin embargo estos test no demuestran si la cepa expresa la toxina diftérica, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela ya que algunos aislamientos de *C. diphtheriae* poseen el gen de la toxina pero biológicamente no expresan la toxina. Por ello la PCR se utilizará siempre junto con un test fenotípico, como el test de Elek. *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* también pueden poseer el gen *tox* y producir toxina pero, a diferencia de *C. diphtheriae*, un resultado claramente negativo para PCR descartará difteria.

La serología: la medición del nivel de anticuerpos (Ac) frente a la toxina diftérica en suero en un caso sospechoso de difteria, antes de que se le haya administrado antitoxina puede ayudar a confirmar el diagnóstico, particularmente cuando el cultivo es negativo. Si los títulos de Ac son bajos (<0,01UI/ml) o indetectables no debe excluirse el diagnóstico de difteria. Cuando los títulos son altos (>0,1UI/ml) es muy improbable que *C. diphtheriae* cause una enfermedad sistémica. En

cualquier caso la serología no debe entenderse como una prueba diagnóstica para la confirmación de difteria.

Para el envío de muestras al Centro Nacional de Microbiología se utilizará la aplicación informática denominada **GIPI** disponible en el Centro. Se seguirán las instrucciones correspondientes tanto para el envío de las muestras como para la solicitud del estudio en relación con los brotes y programas actualmente disponibles; todo ello de acuerdo con los permisos establecidos para los responsables de las comunidades autónomas.

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