

PROCOLO DE DIFTERIA

INTRODUCCIÓN:

El germen responsable de la infección es el *Corynebacterium diphtheriae*, bacilo aerobio gram-positivo, con los biotipos *gravis*, *mitis* e *intermedius*, cuyo poder patogénico es debido a una sustancia extracelular (exotoxina) producida por dicho germen. Para que una cepa sea toxigénica debe estar infectada por un particular virus-bacteria, el bacteriófago, que contiene el gen *tox*. La introducción de una cepa toxigénica de *C. diphtheriae* en una comunidad puede iniciar un brote de difteria al transferir el bacteriófago a cepas no toxigénicas en el tracto respiratorio de sus habitantes.

El hombre es el único reservorio del *C. diphtheriae*.

El principal modo de transmisión es por vía aérea, a través de gotitas respiratorias, por contacto con un paciente o portador y, en el caso de la difteria cutánea, por contacto con artículos contaminados con las secreciones de las personas infectadas. Generalmente se requiere un contacto cerrado con el caso o portador, para que la transmisión ocurra. Los fómites pueden jugar un papel en la transmisión y se han producido epidemias por leche contaminada.

El estado de portador asintomático es importante para perpetuar la difteria endémica o epidémica. La inmunización disminuye la probabilidad de que un individuo sea portador.

El período de incubación es de 2 a 5 días; ocasionalmente puede ser más largo.

El período de transmisibilidad es variable. Pacientes no tratados son infecciosos durante 2-3 semanas. Los portadores crónicos, que son raros, pueden expulsar microorganismos durante 6 meses o más.

En las zonas templadas, la difteria generalmente ocurre en los meses fríos (invierno y primavera).

La vacuna utilizada contra la difteria es el toxoide diftérico, producido por el crecimiento del *C. diphtheriae* en medio líquido. El toxoide se desarrolló alrededor de 1921 pero no fue ampliamente utilizado hasta comienzo de los años 30. Se incorporó con toxoide tetánico y vacuna pertussis y empezó a utilizarse de forma rutinaria hacia 1940.

Las reacciones adversas que pueden observarse tras la vacunación son, generalmente, reacciones locales autolimitadas y que no requieren tratamiento. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus y rara vez se presentan reacciones severas sistémicas, tales como urticaria generalizada, anafilaxis o complicaciones neurológicas.

El esquema general de vacunación consiste en una serie primaria de 3 ó 4 dosis con una dosis de refuerzo. Los niveles de antitoxina disminuyen con el tiempo y la mayoría de los individuos vacunados tienen niveles de antitoxina inferiores a los óptimos 10 años después de la última dosis. La eficacia clínica del toxoide diftérico ha sido estimada en 97%.

Una serie primaria de tres dosis de vacuna frente a Difteria-Tétanos y Tos ferina (DTP) administrada en la infancia produce inmunidad frente a difteria durante varios años. En los países, como el nuestro, en los que la difteria ha sido controlada, el nivel de inmunidad adquirida por inmunización en la infancia deberá mantenerse mediante dosis booster de vacuna dT (Tétanos y Difteria tipo adulto).

En España la vacunación frente a la difteria se introdujo, con carácter obligatorio, en 1944, no existiendo datos de las coberturas de vacunación alcanzadas en esa época. La incidencia de la enfermedad experimenta un descenso brusco, tras la epidemia en los años de la guerra civil, y posteriormente un descenso paulatino, descenso probablemente debido a las mejoras de las condiciones de vida de la población española. En el año 1965 se introduce la vacuna frente a difteria-tétanos y tos ferina (DTP), en forma de campañas de vacunación, alcanzándose desde los primeros momentos coberturas importantes próximas al 70%. Esto provocó una importante disminución en la incidencia de la enfermedad a partir de esos años. El último caso registrado de difteria en nuestro país fue en 1986. En

la actualidad las coberturas de vacunación están alrededor del 90%, dato probablemente infraestimado debido a la metodología utilizada en su estimación.

DEFINICIÓN CLÍNICA DE CASO:

Enfermedad del tracto respiratorio superior caracterizada por dolor de garganta, fiebre moderada y una membrana adherente en la(s) amígdala(s), faringe, y/o nariz sin ninguna otra causa aparente.

CRITERIO DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:

Aislamiento de *Corynebacterium diphtheriae* de una muestra clínica; si el cultivo es negativo puede ser criterio diagnóstico el aumento de cuatro veces o más de antitoxina en suero, pero sólo si ambas muestras de suero han sido obtenidas antes de la administración de toxoide diftérico o antitoxina.

CLASIFICACIÓN DE CASOS:

Todos los casos deberán ser clasificados en sospechosos, probables o confirmados. Los casos confirmados, a su vez, deberán ser clasificados en autóctonos e importados.

Caso sospechoso: Presencia de laringitis o nasofaringitis o tonsilitis más pseudomembrana

Caso probable: Caso sospechoso más uno de los siguientes hallazgos:

- reciente contacto con caso confirmado (< 2 semanas)
- epidemia de difteria actualmente en la zona
- estridor
- hinchazón/edema de cuello
- petequias hemorrágicas en submucosa o piel
- colapso circulatorio tóxico
- insuficiencia renal aguda
- miocarditis y/o parálisis motora de 1 a 6 semanas antes del inicio de los síntomas
- muerte

Caso confirmado: Caso probable más aislamiento de cepa toxigénica de *C. Diphtheriae* de un lugar típico (nariz, garganta, úlcera cutánea, herida, conjuntiva, oído, vagina), o aumento de cuatro veces o más de antitoxina en suero, pero sólo si ambas muestras de suero han sido obtenidas antes de la administración de toxoide diftérico o antitoxina.

La enfermedad causada por el Corynebacterium ulcerans y Corynebacterium diphtheriae no-toxigénico es excluida de esta definición de caso.

Como en todas las enfermedades susceptibles de vacunación, se considerará caso evitable al observado en un habitante español, no vacunado o deficientemente vacunado sin ninguna causa que lo justifique.

MODO DE VIGILANCIA

La notificación será siempre urgente e individualizada sin que ello excluya su notificación de forma numérica en la semana epidemiológica que corresponda.

Para la declaración de caso puede usarse la ficha epidemiológica de enfermedades de baja incidencia. Además, en el curso de la investigación se cumplimentará la encuesta nacional específica que fi-

gura en el protocolo de esta enfermedad que permite la recogida de información más exhaustiva sobre el caso.

Nunca se declarará el estado de portador.

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

MÉTODOS DE CONTROL:

MEDIDAS PREVENTIVAS:

La vacunación es la única medida de control eficaz, a través de un programa de inmunización infantil, que logre y mantenga un alto nivel de inmunidad en la población. Deberá alcanzarse, a nivel local y nacional, las coberturas de vacunación recomendadas por la OMS para tratar de eliminar la enfermedad que han sido estimadas en un nivel mínimo de inmunidad, para niños, del 90% y para adultos del 75%. Se aconsejan estudios serológicos periódicos, especialmente en adultos, ya que su inmunidad no ha sido reforzada por la inmunidad natural.

Desde el punto de vista epidemiológico, el mínimo de nivel protector considerado es de 0.01 UI/ml de antitoxina diftérica en una muestra de suero. Son deseable niveles superiores a 0.1 UI/ml para protección individual. Sin embargo, en la mayoría de las personas esta protección no puede ser mantenida a largo plazo.

La pauta de vacunaciones recomendada en el Calendario de Vacunaciones de nuestra Comunidad Autónoma, es de tres dosis con toxoide diftérico, tetánico y vacuna antipertussis (DTP) a los dos meses, 4 meses, 6 meses y una cuarta dosis de DTPa a los 18 meses. Se administrará una dosis de refuerzo con DTPa a los 6-7 años y una de dT a los 14 años, aconsejándose la revacunación cada 10 años.

CONTROL DEL PACIENTE, DE CONTACTOS Y DE MEDIO:

Control del paciente: Deberá instaurarse de forma inmediata las medidas de aislamiento y tratamiento del paciente, mediante antitoxina y antibiótico.

Las dosis de **antitoxina** recomendadas por la O.M.S, para los distintos tipos de difteria son:

D. Nasal.....	10.000 - 20.000 u.(im.).
D. Tonsilar.....	15.000 - 25.000 u.(im. o iv.).
D. Faríngea o Laríngea	20.000 - 40.000 u.(im. o iv.).
Tipos mixtos o Dco.tardío.....	40.000 - 60.000 u.(iv.).
Difteria severa	40.000 - 100.000 u (iv, o parte iv y parte im)

Si se desarrolla una anafilaxis aguda, se administrará inmediatamente por vía intravenosa epinefrina (0.2-0.5 ml de 1:1000 solución).

El tratamiento **antibiótico** es necesario para eliminar el microorganismo y prevenir su difusión, pero no es sustituto de la antitoxina. El antibiótico de elección es la eritromicina o penicilina. Las dosis recomendadas son:

- Penicilina, preferiblemente penicilina G procaína: 25.000 a 50.000 u/Kg y día para niños y 1.200.000 u/día para adultos, dividido en dos dosis, o
- Eritromicina parenteral: 40-50 mg/Kg/día con un máximo de 2 g/día.

El tratamiento con penicilina G procaína debe mantenerse hasta que el paciente pueda tragar bien. Después puede ser sustituido por eritromicina, las mismas dosis repartidas en cuatro veces, o penici-

lina V oral (125-250 mg en cuatro tomas). El tratamiento antibiótico deberá continuarse durante 14 días.

El paciente deberá ser aislado hasta que se negativicen los cultivos de las muestras de garganta y nasofaringe, o al menos durante 24 después de completar el tratamiento. Si no se pueden obtener cultivos el aislamiento se mantendrá hasta 14 días después de finalizado el tratamiento antibiótico adecuado. Todos los artículos en contacto directo con el paciente deberán ser desinfectados mientras que permanezca en aislamiento.

La difteria clínica no necesariamente confiere inmunidad natural. Los pacientes con difteria deberán ser vacunados antes de abandonar el hospital. Aquellos previamente no vacunados deberán recibir inmediatamente una dosis de toxoide diftérico, preferiblemente Td y completar después la pauta de al menos tres dosis. Las personas parcialmente vacunadas deberán completar la pauta primaria recomendada en el calendario de vacunación vigente. Las personas completamente vacunadas deberán recibir una dosis de recuerdo a menos que la dosis última haya sido administrada en los 5 últimos años.

Control de contactos: Se definirá como contacto a cualquier persona que haya estado en contacto próximo con un caso de difteria causado por una cepa toxigénica de *C. diphtheriae* en los 7 días precedentes, y deberá ser considerada a riesgo. Se consideraran contactos a: miembros familiares; amigos, parientes y cuidadores que visiten el domicilio regularmente; contactos íntimos/sexuales; contactos de la misma clase en el colegio; personas que comparten el mismo despacho en el trabajo; y personal sanitario expuesto a las secreciones orofaríngeas del caso. Todos los contactos definidos anteriormente deberán ser vigilados clínicamente en busca de signos o síntomas de difteria, de forma diaria y durante los siete días seguidos al último contacto con el caso. La vigilancia diaria deberá incluir inspección de garganta en busca de la presencia de membrana y medición de la temperatura. Es importante identificar portadores asintomáticos ya que pueden transmitir el organismo. Las tasas de portador de *C. Diphtheriae* toxigénico entre contactos familiares pueden llegar a ser del 25%.

A todos los contactos próximos, fundamentalmente miembros familiares y personas que estén directamente expuestas a las secreciones orales del paciente, se les realizará un cultivo de muestra nasal y faríngea e inmediatamente después de realizada la toma se instaurará la profilaxis de antibióticos y, si lo requiere, de toxoide diftérico.

La pauta recomendada de quimioprofilaxis para los contactos es:

- Una sola dosis de penicilina benzatina intramuscular (600.000 u. para niños <6 años y 1.200.000 u para >6 años), o
- 7-10 días de eritromicina (40 mg/Kg/día para niños y 1 g/día para adultos), es una alternativa aceptable pero no recomendada ya que no suele completarse el tratamiento.

Todos los contactos que hayan recibido menos de tres dosis de toxoide diftérico en el pasado, o aquellos cuyo estado de vacunación es desconocido, deberán recibir inmediatamente una dosis de vacuna que contenga toxoide diftérico y completar la pauta de vacunación según el esquema recomendado a nivel nacional. Los contactos que hayan recibido tres dosis en el pasado recibirán inmediatamente una dosis de recuerdo, a menos que la última dosis haya sido administrada en los 12 meses anteriores, en cuyo caso la dosis de refuerzo no es necesaria.

Si se obtiene un cultivo positivo de un contacto se tomarán las siguientes medidas:

- evitará el contacto con personas no adecuadamente vacunadas.
- identificar contactos próximos a los portadores y adoptar las mismas medidas de prevención que con los contactos de un caso.
- repetir el cultivo al menos 2 semanas después de completar el tratamiento para asegurar la erradicación del organismo. Las personas que continúen con cultivo positivo después del trata-

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

Dada la situación epidemiológica actual en nuestro país, la existencia de un solo caso de difteria requiere inmediatas medidas de control, tales como tratamiento y aislamiento del caso, vacunación y profilaxis de los contactos y será considerado como brote. Deberá implantarse la búsqueda activa de casos para asegurarse que ningún caso pasa desapercibido. Se realizarán contactos diarios con hospitales, laboratorios y colegios con seguimiento activo de cualquier caso sospechoso, los cuales serán investigados, tratados y analizados de acuerdo con las recomendaciones dadas anteriormente. Si apareciera más de un caso se procederá a la definición del territorio epidémico (familia, colegio, centro de trabajo, municipio, etc) y se realizará una descripción témporo-espacial de los casos aparecidos, cumplimentando la encuesta epidemiológica de difteria. Deberá estimarse la eficacia de la vacuna utilizada de acuerdo con los métodos habitualmente recomendados y se considerará la necesidad de realizar estudios serológicos.

Los principios básicos de control ante una situación epidémica de difteria son:

- alcanzar un nivel de cobertura de vacunación alto, en la población afectada.
- rápido diagnóstico y tratamiento de los casos.
- rápida investigación y tratamiento de los contactos.
- se revisarán y cumplirán los objetivos de cobertura de vacunación adoptados por la O.M.S. para la eliminación de la enfermedad y descritos anteriormente. Además, se implantarán programas de inmunización de adultos mayores de 25 años, utilizando vacuna que contenga toxoide diftérico, preferiblemente Td, en personas que se consideren grupos de alto riesgo como: personal sanitario, personal de las fuerzas armadas, empleados de servicios públicos que requiera frecuente contacto con el público, maestros, vagabundos y alcohólicos. Si la situación epidemiológica lo requiriera, toda la población adulta se incluiría en los programas de inmunización.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA:

- Segunda Conferencia sobre Políticas de Inmunización en Europa, Karlovy Vary, 1984 (EUR/ICP/EPI:017).
- Quinta Reunión del Grupo Europeo del Programa Ampliado de Inmunización (EPI), Copenhagen, 1993 (EUR/ICP/EPI:034).
- Diphtheria epidemic in Europa: Emergency and response. 1993. (EUR/ICP/EPI/ 038).
- Diphtheria: Plan of action for the prevention and control of diphtheria in the European Region (1994-1995). The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. 1994. (ICP/EPI 038(A)).
- 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)).
- Programa Global sobre Vacunas e Inmunización, Organización Mundial de la Salud (WHO/GPV/95.1)
- Paul F. Wehrle. Diphtheria. En: Bacterial Infections Humans: Epidemiology and Control. Ed. A.S.Evans and P.S.Brachman. Plenum Publishing Corporation. 1991.
- Artur M.Galazka. The Immunological Basis for Immunization 2: Diphtheria. World Health Organization, Geneva 1993.
- Chin J (ed.). Control of communicable diseases. Manual. 17ª Edición. American Public Health Association. 2001.

Edward A. Mortimer Jr. Diphtheria toxoid. En: Vaccines. S.A. Plotkin and E.A. Mortimer. W.B.Saunders Company. 1988.

Rob Roy MacGregor. *Corynebacterium Diphtheriae*. En: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandel, Doyglas and Bennet's. Vol.2. Churchill Livingstone Inc. Fourth edition. 1995.

Case definitions for Publich Health Surveillnace. MMWR 1991;39 (No.RR-13):23.

Epidemiology & Prevention of Vaccine-Preventable Disease. CDC:Department of Health & Human Services. 1995.

Diphtheria, Tetanus and Pertussis: Recomendations for vaccine use and other preventive measures. Recomendations of Immunizations Practices Advisory Committe (ACIP). MMWR 1991;40 (No.RR-10).