

Difteria en las Américas – Resumen de la situación

En 2017, cuatro países de la Región (Brasil, Haití, la República Bolivariana de Venezuela y la República Dominicana) notificaron casos confirmados de difteria. En 2018, hasta la semana epidemiológica (SE) 14, cuatro países (Brasil, Colombia, Haití, y la República Bolivariana de Venezuela) notificaron casos sospechosos y confirmados de difteria.

A continuación, un resumen de la situación de los países que notificaron casos sospechosos y confirmados de difteria en 2018.

En **Brasil**, durante 2017 se notificaron 42 casos sospechosos en 14 estados. De esos casos 5 fueron confirmados en cuatro estados: Acre (1), Minas Gerais (2), Roraima (1 caso fatal, importado de Venezuela) y São Paulo (1); los 37 restantes fueron descartados. Tres de los 5 casos confirmados (2 en Minas Gerais y uno en São Paulo) habían recibido esquema completo de vacunación. Los casos confirmados tienen entre 4 a 66 años de edad (mediana 19 años), 4 son pacientes del sexo masculino y uno de sexo femenino. En la SE 14 de 2018 se notificaron 6 casos sospechosos en 6 estados, uno de ellos en el estado de Roraima (importado de Venezuela) que se encuentra en investigación. Hasta la SE 14 ningún caso ha sido confirmado.

En **Colombia**, en la SE 7 de 2018 se notificó un caso fatal confirmado de difteria en el Departamento de La Guajira, importado de Venezuela. Se trata de un menor de 3 años de edad de nacionalidad venezolana cuyos antecedentes de vacunación no se pudieron comprobar. El menor inició síntomas el 2 de enero de 2018 y falleció el 8 del mismo mes. El caso fue confirmado teniendo en cuenta los criterios clínico epidemiológicos y de laboratorio (bacilos Gram positivos en empalizada y PCR-RT positiva para *Corynebacterium diphtheriae* sin identificación de biotipo y toxina positiva).

En **Haití**, el brote que se inició a fines de 2014 acumula un total de 410 casos probables¹ de difteria notificados hasta la SE 6 de 2018, incluidas 75 defunciones. Las tasas de letalidad observadas fueron de 22,3% en 2015, 27% en 2016 y 10,7% en 2017 y 2018. En las primeras cuatro semanas epidemiológicas de 2018 se notificaron de 2 a 5 casos probables, similar a lo reportado en las últimas cuatro semanas de 2017.

Con relación a las características de los casos probables, se observó que las mujeres representaron 57% del total de casos en 2015 y 60% en 2017, mientras que en 2016 no se observaron diferencias por género y hasta la SE 6 de 2018 las mujeres representaban el 47% del total de casos. Además, entre 2015 y 2018 los casos no vacunados correspondían al 17%

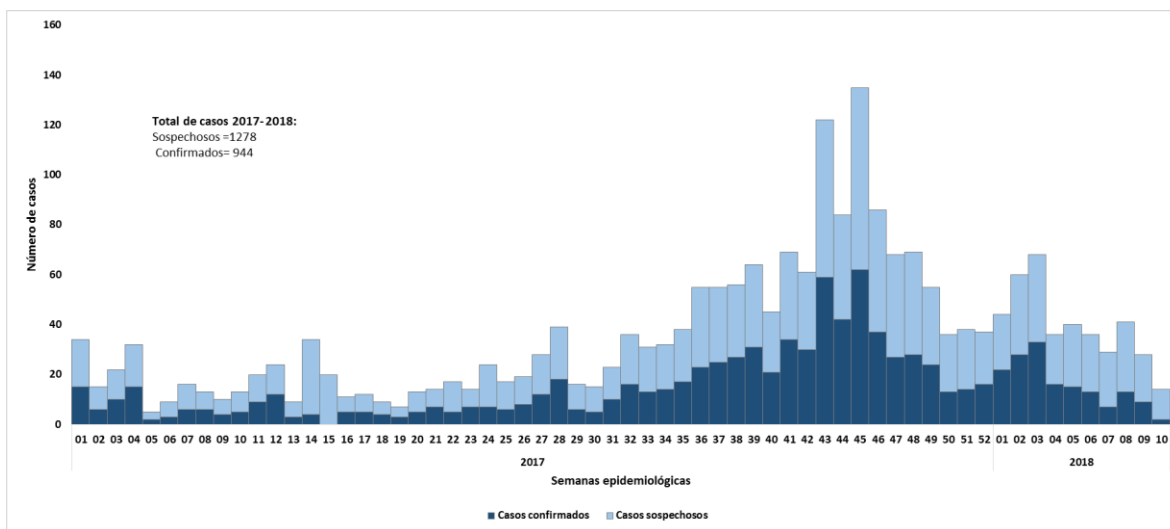
¹ De acuerdo al Ministerio de Salud Pública y de la Población de Haití, se define como caso probable a toda persona, de cualquier edad, que presente laringitis, faringitis o amigdalitis con falsas membranas adherentes en las amígdalas, faringe y/o fosas nasales, asociadas con edema del cuello.

(2018) y 38% (2015) del total de casos. El 64% de los casos probables notificados entre 2017 y hasta la SE 4 de 2018 son menores de 10 años de edad.

Desde el inicio del brote, los departamentos Artibonite, Centre y Ouest, registran la mayor cantidad de casos.

En **Venezuela**, el brote de difteria que se inició en julio de 2016 sigue activo (**Figura 1**). Desde entonces y hasta la SE 10 de 2018 se notificaron un total de 1.602 casos sospechosos (324 casos en 2016, 1.040 en 2017 y 238 en 2018), de los cuales 976 fueron confirmados por laboratorio (314) o nexo epidemiológico (662) y 142 fallecieron (17 en 2016, 103 en 2017 y 22 en 2018); tasa de letalidad acumulada de 14.5%.

Figura 1. Distribución de casos sospechosos y confirmados de difteria según semana epidemiológica de inicio de síntomas. Venezuela, SE 1 de 2017ª SE 10 de 2018



Fuente: Datos del Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela y reproducidos por la OPS/OMS

En 2016 se notificaron casos en 5 estados (Anzoátegui, Bolívar, Delta Amacuro, Monagas y Sucre) mientras que en 2017 los casos se registraron en 22 estados y el Distrito Capital. Durante 2018, son 9 las entidades federales que reportaron casos confirmados. Los casos se registraron en todas las edades, pero la población más afectada está en el grupo de 1 a 49 años, donde la mayor incidencia corresponde al grupo de 5 a 19 años.

Las autoridades de salud están intensificando la vigilancia epidemiológica, investigación, atención médica y vacunación. Además, están manteniendo el entrenamiento constante del personal sanitario (en base al manual actualizado de normas, pautas y procedimientos para el manejo de la enfermedad) y la educación sanitaria.

Orientaciones para los Estados Miembros

La Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a los Estados Miembros que continúen con sus esfuerzos para garantizar altas tasas de cobertura con la serie primaria y refuerzos, utilizando estrategias que permitan alcanzar los niveles adecuados de cobertura en todas sus entidades territoriales.

La OPS/OMS recuerda que los grupos de la población en mayor riesgo son: los niños menores de 5 años no vacunados, escolares, los trabajadores de salud, el personal del servicio militar,

integrantes de las comunidades penitenciarias y las personas que por la naturaleza de su oficio están en contacto permanente y diario con un elevado número de personas.

Si bien los viajeros no tienen un riesgo especial de contraer difteria, se recomienda a las autoridades nacionales que recuerden a los viajeros que se dirigen a áreas con brotes de difteria que antes del viaje estén debidamente vacunados de acuerdo al calendario nacional de vacunación establecido en cada país. Si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis, es recomendable una dosis refuerzo.

Se recomienda fortalecer los sistemas de vigilancia para la detección precoz de casos sospechosos, a fin de iniciar el tratamiento oportuno en los afectados y el seguimiento de sus contactos, asegurando la provisión de antitoxina diftérica.

La vacunación es clave para prevenir casos y brotes y el manejo clínico adecuado disminuye las complicaciones y la letalidad. A continuación se ofrecen algunas orientaciones al respecto.

Manejo clínico

Manejo clínico inicial

El manejo clínico de los pacientes con sospecha de difteria incluye la administración de antibióticoterapia, la administración de la antitoxina diftérica y la prevención y control de infecciones. Se recomienda:

- Ubicar al paciente en una sala o área de aislamiento, y aplicar las precauciones estándares, por gotitas y de contacto, para su atención.
- Administrar la antitoxina diftérica (DAT, por sus siglas en inglés) lo antes posible.
- Administrar antibióticos (penicilina, eritromicina, o azitromicina) tan pronto como sea posible, de acuerdo a los protocolos nacionales.
- Monitorear continuamente y proporcionar terapia de apoyo en caso de complicaciones graves (manejo de la vía aérea; de la insuficiencia cardíaca, neurológica y renal).

Tratamiento antibiótico

Los antibióticos deben administrarse tan pronto como sea posible, ante la sospecha y sin esperar la confirmación por laboratorio.

- Para pacientes que no pueden deglutir o en estado grave, deberá utilizarse la administración endovenosa (EV) o intramuscular (IM) de antibióticos. Sin embargo, una vez que el paciente mejora clínicamente se podrá proceder a la administración oral.
- La terapia oral puede utilizarse desde el inicio en aquellos pacientes con cuadros leves o moderados.
- Antes de iniciar el tratamiento se deberá indagar si el paciente tiene antecedentes de alergia a la penicilina.

Esquema de tratamiento antibiótico
<ul style="list-style-type: none"> • Bencilpenicilina procaínica o Penicilina G Procaína: administración IM 50.000 UI / kg una vez al día, por 14 días. Máximo 1,2 MUI por día.
<ul style="list-style-type: none"> • Bencilpenicilina acuosa (penicilina G acuosa): administración IM o EV lenta 100.000 unidades / kg / día, administrar en dosis divididas de 25.000 UI / kg cada 6 horas, por 14 días. Máximo 4 MUI o 2,4 gramos por día.
<ul style="list-style-type: none"> • Eritromicina: administración EV 40-50 mg / kg / día, administrar en dosis divididas, 10 a 15 mg / kg cada 6 horas; tratar por un total de 14 días. Máximo 2 g / día.

Esquema de tratamiento antibiótico para pacientes que pueden recibir tratamiento oral
<ul style="list-style-type: none"> • Fenoximetilpenicilina oral o Penicilina V oral 50 mg / kg / día, administrar en dosis divididas 10-15 mg / kg en dosis administrada cada 6 horas por 14 días. Máximo 500 mg por dosis.
<ul style="list-style-type: none"> • Eritromicina: administración oral 40-50 mg / kg / día, administrar en dosis divididas, 10 a 15 mg / kg cada 6 horas por 14 días. Máximo 500 mg por dosis.
<ul style="list-style-type: none"> • Azitromicina oral <u>Para niños:</u> 10-12 mg / kg una vez al día (máximo 500 mg/día), por 14 días. <u>Para adultos:</u> 500 mg una vez al día, por 14 días. <p>Nota: no hay datos para respaldar la duración exacta requerida para la azitromicina.</p>

Administración de la DAT

La DAT es altamente eficiente para el tratamiento de la difteria y debe administrarse de inmediato, sin esperar la confirmación por laboratorio.

- La toxina diftérica, una vez que ingresa a las células del huésped no es neutralizada por la DAT. Por lo tanto, para reducir las complicaciones y la mortalidad, la DAT debe administrarse tan pronto como sea posible después de la aparición de los signos clínicos de la enfermedad.
- Debido a que existe riesgo de reacción alérgica grave a la administración de la DAT, se debe realizar una prueba de sensibilización (prueba de Besredka) antes de la administración de la DAT.
- La DAT debe administrarse en un entorno estrechamente supervisado, con disponibilidad de asistencia médica en caso de ser necesario.
- La cantidad de antitoxina recomendada varía, según la gravedad del cuadro clínico (personas con pseudomembrana extensa, hinchazón del cuello, signos sistémicos). La dosis es la misma para niños y adultos y no es necesario repetirla.

Presentación clínica	Dosis para adultos y niños
Cuadro laríngeo o faríngeo de dos días de duración	20.000 a 40.000 UI
Enfermedad nasofaríngea	40.000 a 60.000 UI
Enfermedad extensa de 3 o más días de duración o cualquier paciente con inflamación difusa del cuello (dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica)	80.000 a 100.000 UI
Difteria cutánea (no existe consenso en cuanto a la utilidad de la DAT contra la difteria cutánea)	20.000 a 40.000 UI

- Las mujeres embarazadas no deben recibir la DAT.

Dado que la enfermedad no confiere inmunidad, debe completarse la inmunización una vez superado el cuadro.

Medidas de prevención y control de infecciones

- Vacunar, de acuerdo a la edad, con una vacuna que contenga toxoide -diférico.
- Aplicar precauciones estándares en todo momento.
- Mantener el área de aislamiento separada de otras áreas de cuidado del paciente.
- Mantener un metro de distancia entre pacientes, cuando sea posible.
- Después del alta, restringir el contacto con otras personas hasta completar la terapia con antibióticos (es decir, permanecer en casa, no asistir a la escuela o al trabajo hasta que se complete el tratamiento).

Manejo de contactos

Los contactos cercanos incluyen a los miembros del hogar (todas las personas que han dormido en la misma casa durante las **últimas 5 noches** antes del inicio de la sintomatología del caso), toda persona con contacto cercano (**menos de 1 metro**) durante un tiempo prolongado (**más de 1 hora**) durante los **5 días previos al inicio de la enfermedad** (por ejemplo, personas a cargo del cuidado del caso, parientes o amigos que visitan regularmente el hogar) y personal médico expuesto a secreciones orales o respiratorias de un paciente.

Todos los contactos cercanos deben ser evaluados para detectar signos y síntomas compatibles con difteria y deben ser mantenidos bajo vigilancia diaria durante 7 días desde el último contacto. Los contactos adultos deben evitar el contacto con los niños y deberán evitar manipular alimentos hasta que se demuestre que no son portadores.

Todos los contactos deben recibir una dosis única de penicilina benzatínica por vía intramuscular (600.000 unidades para niños menores de 6 años y 1,2 millones de unidades para los de 6 o más años de edad). Si el cultivo resulta positivo se deberá iniciar el tratamiento con antimicrobianos.

Diagnóstico por laboratorio

Las mejores muestras para el cultivo bacteriológico son los hisopos faríngeos obtenidos con visualización directa, de preferencia del borde o directamente bajo la membrana. En general, no se recomienda la tinción de Gram, pues otras corinebacterias pueden colonizar normalmente la garganta.

Una vez aislada *C. diphtheriae*, puede determinarse su biotipo y se recomienda verificar si la cepa de *C. diphtheriae* aislada es toxigénica, para ello se debe realizar la prueba de producción de toxina o prueba de inmunodifusión de Elek.

Adicionalmente, existen varios protocolos para la detección mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la porción A del gen que codifica para la producción de toxina (*tox*), que permiten obtener resultados en pocas horas. Sin embargo, la detección del gen *tox* no confirma la producción de toxina, por tanto, la aplicación de las técnicas de PCR debe ser considerada como una prueba complementaria y no un sustituto del cultivo bacteriano.

Referencias

1. Posición de la Organización Mundial de la Salud sobre difteria. Agosto 2017. Disponible en inglés: <http://bit.ly/2CCN7UW>
2. Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar. Organización Mundial de la Salud (10 Versión Diciembre 2017). Disponible en inglés: <http://bit.ly/2CL4XE7>
3. Faulkner A, Acosta A, Tejpratap S.P, Tiwari. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, 5ta Edición, 2011. Diphtheria: Chapter 1. Disponible en inglés: <http://bit.ly/2oFCA5j>