

**ALERTA EPIDEMIOLÓGICA****Riesgo de transmisión de Difteria ante la confirmación de un caso en el Perú****CODIGO: AE-024- 2020****I. OBJETIVO**

Alertar a los servicios de salud públicos y privados del país sobre la confirmación de un caso de difteria en el contexto de la pandemia por COVID-19, para fortalecer las actividades de la vigilancia epidemiológica y la intensificación de la vacunación y por los establecimientos de salud a nivel nacional.

II. ANTECEDENTES

La difteria es una enfermedad bacteriana altamente contagiosa producida por cepas toxigénicas de *Corynebacterium diphtheriae*, se adquiere cuando hay contacto con una persona enferma o portadora. Rara vez la transmisión puede producirse por contacto con lesiones cutáneas o fómites.

El período de incubación es de dos a cinco días (con un intervalo de 1 a 10 días). El período de transmisibilidad es variable, puede producirse mientras dure la presencia de las bacterias productoras de toxina en las secreciones y lesiones, lo cual corresponde normalmente a un máximo de dos semanas, y rara vez se prolonga por más de cuatro semanas. El tratamiento con antibióticos elimina rápidamente los bacilos diftéricos. En raras ocasiones los portadores crónicos dispersan bacilos durante seis meses o más.

En 2019, Brasil, Colombia, Haití, República Dominicana y la República Bolivariana de Venezuela notificaron casos confirmados de difteria. En 2020, Brasil, Haití, República Dominicana y la República Bolivariana de Venezuela han notificados casos confirmados de difteria.

III. SITUACIÓN EPIDEMIOLOGICA

En el país para el 2020 hasta el mes de septiembre la cobertura para la vacuna pentavalente en menores de 1 año está en 41.5% (debiendo ser 74.7%). La cobertura para la DPT (primer refuerzo) es de 24.6% y las coberturas en gestantes con DtaP se encuentran en el 31.2%. Durante los años 2016 al 2020, el acumulo de susceptibles¹ a difteria en niños menores de 5 años es de 683.081 y el Índice de riesgo de 1,3 que pone al país en un escenario de alto riesgo, principalmente en áreas con alta concentración poblacional como ciudades. Ver Tabla 1.

Tabla N° 1. Cálculo de número de susceptibles menores de 5 años a Difteria y el Índice de Riesgo por acumulo de susceptibles, Perú 2016-2020

Años	Pob. < 1 año	Vacunados Penta3	PENTA3	DPTRef1	DPTRef2	No vacunados	No inmunizados (5%)	Susceptibles < 5 años
2,016	539,608	485,427	89.96	71.64	61.59	54,181	24,271	78,452
2,017	568,870	451,561	79.38	70.40	61.21	117,309	22,578	139,887
2,018	535,761	517,500	96.59	77.85	70.25	18,261	25,875	44,136
2,019	506,008	445,428	88.03	68.41	59.83	60,580	22,271	82,851
2,020	506,008	177,109	35.00	28.06	24.64	328,899	8,855	337,754
N° total de susceptibles menores de 5 años								683,081
Indice de Riesgo (IR)								1.3

Elaborado por: ET de la UTEPV – CDC MINSA

El 26 de octubre, el Hospital Dos de Mayo notifica al Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC)- MINSA, un caso probable de difteria, el cual

¹ https://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_position_paper_SP.pdf?ua=1

La eficacia del toxoide diftérico es del 95% tres o más dosis de toxoide fabricado en la Federación de Rusia indujeron una eficacia protectora del 95,5% (92,1– 97,4%) en niños menores de 15 años. La protección aumentó hasta el 98,4% (96,5– 99,3%) tras la administración de cinco o más dosis de esta vacuna.



corresponde a una menor de cinco años, procedente de Lima cercado, que inicio el cuadro clínico el día 21/10/20 caracterizado por epistaxis a predominio de fosa nasal derecha, proceso catarral acompañado de fiebre y que posteriormente se adiciona el aumento de volumen del tamaño del cuello, por lo cual el 25/10/20 ingresa al servicio de emergencia del hospital Dos de Mayo donde se le diagnostica probable diagnóstico de Difteria. El 27/10/20, se confirma por laboratorio el caso como difteria.

En consideración a que se espera que en las Américas y en el país se presente una posible segunda ola pandémica por COVID-19, tal como se viene observando en países europeos (España, Italia, Francia, Reino Unido, Rusia, entre otros) que dificultaría en los siguientes meses las actividades de vacunación y considerando el riesgo actual existente, el Centro Nacional de Epidemiología de Prevención y Control de Enfermedades (CDC MINSa) emite la presente alerta.



IV. RECOMENDACIONES

Vigilancia Epidemiológica

1. Notificación de casos:

- a. La identificación de los casos de difteria se realizará en los servicios de emergencia, consulta externa y hospitalización de los establecimientos de salud y en la comunidad.
- b. La notificación inmediata será realizada por el responsable de la vigilancia epidemiológica o quien haga sus veces en el establecimiento de salud, a través del NotiWeb y el Siepi-BROTES: <http://www.dge.gob.pe/notificar/>. dentro de las 24 horas de tener conocimiento del caso.
- c. El responsable de vigilancia epidemiológica o quien haga sus veces, coordinará y garantizará que se realice la investigación epidemiológica del caso con la correspondiente, llenado adecuado de ficha epidemiológica, obtención y envío de la muestra al Laboratorio de Referencia Regional de la GERESA, DIRESA y DIRIS según el flujo establecido.

2. Definiciones de caso

a. **Caso probable de Difteria:**

Todo caso caracterizado por laringitis o faringitis o amigdalitis y membrana adhesiva de las amígdalas, la faringe o la nariz.

b. **Caso confirmado de Difteria:**

Todo caso probable con uno de los siguientes criterios:

- Aislamiento de *Corynebacterium diphtheriae* de un espécimen clínico.
- Aumento al cuádruple o más de los anticuerpos séricos (pero solo si ambas muestras séricas se obtuvieron antes de la administración de toxoide diftérico o antitoxina).
- Diagnóstico histopatológico de la difteria.
- Por nexo epidemiológico a un caso confirmado por laboratorio.

3. Investigación epidemiológica

a. Construcción de la cadena de transmisión

- Identificar la fuente de infección: En el periodo comprendido desde 1 a 10 días previos al inicio de la fiebre y la dificultad para deglutir, se debe identificar las áreas geográficas por donde se desplazó el caso índice, así como rutas y medios de transporte utilizados, con la finalidad de identificar posibles casos de difteria.
- Identificar contactos y potenciales casos secundarios: Elaborar la lista de contactos directos en el periodo comprendido entre las dos semanas del primer día de la fiebre y la dificultad para deglutir hasta dos semanas posteriores (periodo de transmisibilidad). Dichos contactos se registrarán en el formato de censo de contactos durante la investigación de casos de difteria. Se debe intensificar la vigilancia para la identificación de contactos que puedan convertirse en potenciales casos secundarios.
- Seguimiento de contactos: La búsqueda y seguimiento a los contactos se realizará por 30 días de la fecha de producido el contacto con el caso índice.
- A todo contacto cercano se le brindará profilaxis antibiótica de forma adecuada, evitando el uso indiscriminado de antibióticos.

b. Búsqueda activa de casos:

▪ Búsqueda activa institucional (BAI)

- Se debe realizar la BAI como parte de la investigación epidemiológica ante la presencia de un caso de difteria, teniendo en cuenta los siguientes códigos CIE 10 (A36):

A36.0	Difteria faríngea Angina membranosa diftérica Difteria amigdalina
A36.1	Difteria nasofaríngea
A36.2	Difteria laríngea Laringotraqueítis diftérica
A36.3	Difteria cutánea Excluye: eritrasma (L08.1)
A36.8	Otras difterias
A36.8 - H13.1	Difteria Conjuntivitis
A36.8 - I41.0	Difteria Miocarditis
A36.8 - G63.0	Difteria Polineuritis
A36.9	Difteria, no especificada
J02.0	Faringitis Estreptocócica

La BAI se debe realizar con registros de consulta externa, emergencia y hospitalización dispuestos de forma física y/o electrónica y regístralos en el

- Ante la presencia de un brote se debe intensificar la BAI y realizarse de forma diaria en los establecimientos de salud que pertenecen a los lugares donde el caso se desplazó, en el periodo de 3 meses antes y 3 meses después del inicio de la tos del caso primario.
- Los casos identificados en la BAI, encontrados fuera del sistema deben ser consolidados, enviados al nivel inmediato superior y notificado a través del aplicativo NotiWeb.

c. Búsqueda activa comunitaria (BAC)

- Se realiza de manera simultánea con la vacunación bloqueo y el monitoreo rápido de vacunación, en donde se ha realizado la búsqueda de personas que cumplen con definición de caso.
- Se lleva a cabo en la comunidad, considerando ámbitos (localidades) y espacios donde el caso índice se desplazó.
- El responsable de epidemiología del establecimiento de salud o quien haga sus veces, es quien lidera esta actividad, para lo cual conformará brigadas de intervención; el jefe del establecimiento solicitará el apoyo técnico y logístico según corresponda a la Microrred o Red de Salud.
- La búsqueda activa de casos se realizará identificando personas que cumplan con la definición de caso de difteria en los 2 meses previos a la captación del caso índice.
- En zona urbana y urbana marginal se realizará la visita de las viviendas ubicadas en cinco manzanas alrededor de la vivienda del caso notificado (**121 manzanas**). En zonas rurales comprende la visita de todas las viviendas del caserío o comunidad. Durante las visitas se realizará intervenciones de búsqueda de casos y vacunación, las cuales también se ejecutarán en los lugares por donde se desplazó el caso durante el periodo de transmisión.
- Los casos probables identificados se consignarán en el registro de casos de difteria identificados en la búsqueda activa comunitaria serán evaluados por un médico y de cumplir con la definición de caso, se completará la investigación a través del llenado de la ficha clínico epidemiológica de difteria, obtención de muestra (de acuerdo con los tiempos establecidos), y notificación según flujo establecido.
- Se realizará la obtención de muestra a las personas que cumplan con la definición de caso probable.



4. Vacunación bloqueo

La vacunación comprenderá el ámbito de las 121 manzanas a la redonda donde vive el caso y a toda la población y los distritos donde viven los potenciales transmisores (periodo de exposición) y de transmisibilidad

- En el menor de 7 años que están por iniciar o completar su vacunación contra difteria, tétanos y tos ferina: Pentavalente o DPT según corresponda (con un intervalo entre dosis de uno o dos meses)²
- A partir de los 7 años a más, administrar una dosis de dT³
- Gestante de 27 a 36 semanas de gestación: DtaP acelular
- Personal de salud en general: Una dosis de dT
- Personal de salud en contacto con caso confirmado: dT + Azitromicina (500 mg VO por 7 días)



5. Monitoreo Rápido de Vacunación (MRV)

Corresponde al responsable de epidemiología del establecimiento de salud o quien haga sus veces liderar esta actividad, la cual se realizará simultáneamente con la búsqueda activa comunitaria y actividades de bloqueo de vacunación. Se tendrá en cuenta lo siguiente:

- a. Visitar a la totalidad de las viviendas del área establecida para la intervención.
- b. En el caso de ausencia de la persona informante se reprogramará la visita a la vivienda.
- c. Durante la intervención se solicitará el carné de vacunación de todos los menores de 5 años donde se verificará las dosis recibidas, si el niño/a no ha sido vacunado o no hay evidencia de ello, se procederá a preguntar la razón o motivos de dicha condición y se procederá registrarlo en él y se le aplicará la vacuna correspondiente según edad y condición.
- d. De no contar con el carné, se le preguntará al informante acerca del establecimiento de salud donde el niño recibió la vacuna para que el equipo pueda verificar la información en medio electrónico o físico.
- e. Al finalizar la actividad se calculará el porcentaje de vacunados por MRV, se divide el número de niños y niñas menores de 5 años que han recibido o tiene la dosis adecuada para su edad (Pentavalente o dosis de refuerzo de DPT) dividido entre el total de niños y niñas entrevistados o encuestados.
- f. El estándar de porcentaje por MRV debe ser igual o mayor al 95% para considerar a dicha área como adecuadamente vacunada.

6. De la obtención y transporte de muestras

Las mejores muestras para el cultivo bacteriológico son los hisopados faríngeos obtenidos con visualización directa de preferencia del borde o directamente bajo la membrana.

Tipo de prueba de laboratorio	Hisopo	Medio de transporte	Temperatura de conservación
CULTIVO	Hisopo poliéster o dacrón	Amies con carbón o Stuart	Temperatura ambiente (20-22°C)
PCR	Hisopo poliéster o dacrón	Tubo seco estéril	

*Las muestras deberán ser enviadas al laboratorio referencial dentro de las 24 horas de obtenidas.

7. Del diagnóstico de laboratorio

Examen directo:

- Coloración Gram no es concluyente para el diagnóstico de difteria.

² https://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_position_paper_SP.pdf

³ https://www.who.int/immunization/Tetanus_vaccine_SP.pdf

Examen microbiológico:**Cultivo bacteriano:**

- Esencial para confirmar diagnóstico de difteria
- Debe recogerse la muestra antes de iniciar tratamiento con antibióticos.
- Se recomienda utilizar el agar sangre cistina-telurito.

Examen molecular:**PCR**

- Útil para detectar el gen de la toxina diftérica (gene tox) y especies de *Corynebacterium diphtheriae* y *C. ulcerans* / *pseudotuberculosis* (rpoB)
- Se realiza en el laboratorio de Referencia Nacional de Infecciones de Respiratorias Agudas (IRAS) del Instituto Nacional de Salud

OTROS: Espectrometría de masas (MALDITOF); Secuenciamiento genético NGS

8. Manejo clínico de casos**8.1. 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 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.
- Monitorear continuamente y proporcionar terapia de apoyo en caso de complicaciones graves (manejo de la vía aérea; de la insuficiencia cardíaca, neurológica y renal).

8.2. 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

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.
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.
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

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.
--



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.

Azitromicina oral Para niños: 10-12 mg / kg una vez al día (máximo 500 mg/día), por 14 días. Para adultos: 500 mg una vez al día, por 14 días. Nota: no hay TADs para respaldar la duración exacta requerida para la azitromicina.

8.3. Administración de la TAD

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

La toxina diftérica, una vez que ingresa a las células del huésped no es neutralizada por la TAD. Por lo tanto, para reducir las complicaciones y la mortalidad, la TAD 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 TAD, se debe realizar una prueba de sensibilización (prueba de Besredka) antes de la administración de la TAD.

La TAD 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) y el si el intervalo es más largo desde el inicio de síntomas. La dosis es la misma para niños y adultos y no es necesario repetirla.

Las mujeres embarazadas no deben recibir la TAD.

Rangos de dosificación sugeridos para el uso de la antitoxina diftérica		
Signos clínicos	Dosis (unidades)	Vía de administración
Localización faríngea o laríngea con una duración de 48 horas o menos	20.000 a 40.000	IM o perfusión IV en 250 ml de cloruro de sodio 0,9% en 2 a 4 horas para dosis superiores a 20 000 unidades.
Localización cutánea ¹		
Localizaciones nasofaríngeas	40.000 a 60.000	
Enfermedad extensa con una duración de tres días o más, o con tumefacción difusa del cuello	80.000 a 120.000	

7.4. Medidas de prevención y control de infecciones

- Vacunar, de acuerdo a la edad, con una vacuna que contenga toxoide diftérico.
- 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 al trabajo hasta que se complete el tratamiento).

7.5. Manejo de contactos

- Seguimiento de contactos hasta por 10 días de la fecha de contacto
- Antibióticoterapia:
Azitromicina 20 mg/Kg (niños) máximo 500 mg/día y adultos 500 mg/día por 7 días o Penicilina benzatínica (600.000 unidades en menores de 6 años y 1.2 millones de unidades en personas de 6 años y más) o
7 a 10 días de eritromicina oral (40 mg/kg por día para niños y 1 g por día para adultos).
- Vacunación con vacuna Pentavalente, DPT, DT o Td según corresponda



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Centro Nacional de
Epidemiología, Prevención y
Control de Enfermedades

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
”Año de la Universalización de la Salud”

La presente alerta está dirigida a todos los establecimientos de salud públicos y privados del ámbito nacional.

Los directores de los hospitales/institutos del MINSA, ESSALUD, Fuerzas Armadas y Policiales, sector privado, GERESA/DIRESA/DIRIS y establecimientos de salud son responsables de implementar, difundir y evaluar la presente alerta.

Lima, 27 de octubre del 2020.





Bibliografía

- (1) Manual de CDC
- (2) <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/difteria>
- (3) <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-difteria-22-septiembre-2020>
- (4) Resumen de coberturas de vacunas de enero a setiembre, 2020
<https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/Inmunizaciones.asp>
- (5) Posición de la Organización Mundial de la Salud sobre difteria. Agosto 2017. Disponible en inglés: <http://bit.ly/2CCN7UW>
- (6) 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>
- (7) 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>

