



Conceptos básicos sobre Difteria

Sociedad Venezolana de Medicina Interna



Generalidades del *Corinebacterium diphtheriae*

- Es un bacilo, gram positivo, aerobio, inmóvil, no encapsulado, no esporulado y pleomórfico
- Se caracteriza por su disposición paralela a la observación, menos al dividirse, cuando se disponen en la forma de “letras chinas”
- Existen cepas toxigénicas y no toxigénicas
 - Las toxigénicas se deben a cepas que se han infectado con un fago β que porta el gen de la tóxina (“tox”)
- Tres biotipos: *gravis*, *mitis* e *intermedius*
- También existe el *Corinebacterium ulcerans*, que puede producir la difteria clásica e inclusive la toxina y sus complicaciones

Epidemiología

- Los humanos son el único reservorio
 - Eventualmente se aísla en animales
- La transmisión se produce por contacto estrecho con gotas o secreciones respiratorias infectadas, así como con lesiones cutáneas.
 - El bacilo sobrevive por semanas, e inclusive meses, sobre superficies medioambientales y basura.
 - Esta descrita la transmisión por “fomites”

Biopatología

- Coloniza la mucosa nasofaríngea, se multiplica e invade localmente, produciendo necrosis y la formación de una pseudomembrana dura y adherente compuesta por fibrina, necrosis tisular y bacterias
- Puede invadir toda la cavidad oro-nasal y las vías respiratorias superiores
 - Pueden observarse lesiones cutáneas

La toxina

- Inhibidor de la síntesis de proteínas
- Extremadamente potente: la dosis letal en humanos es de 0,1 mg/kg
- Produce cardiotoxicidad (miocarditis), lesión neural (desmielinización) y necrosis tubular aguda (insuficiencia renal aguda)
- El grado de absorción de la toxina por el torrente sanguíneo depende del sitio. Es mayor en la faringe.

Abordaje

- La difteria es una enfermedad infecciosa severa con tendencia a producir brotes.
- EL control se basa en las siguientes directrices:
 - Inmunización.
 - Prevención secundaria de la diseminación a los contactos cercanos de los individuos enfermos.
 - Tratamiento oportuno y adecuado.

Difteria respiratoria

- Nasal
 - Puede ser exclusivamente nasal, con secreción sero sanguinolenta y escasa fiebre o toxicidad general
 - La pseudomembrana se observa en el tabique nasal y es de aspecto blanquecino

Difteria nasal



Difteria respiratoria

- Facial u orofaríngea: inicio
 - La mas frecuente.
 - Incubación de 1 a 7 días.
 - Inicio: odinofagia de intensidad variable, astenia y fiebre.
 - Se acompaña de eritema y exudado faríngeo blanquecino.

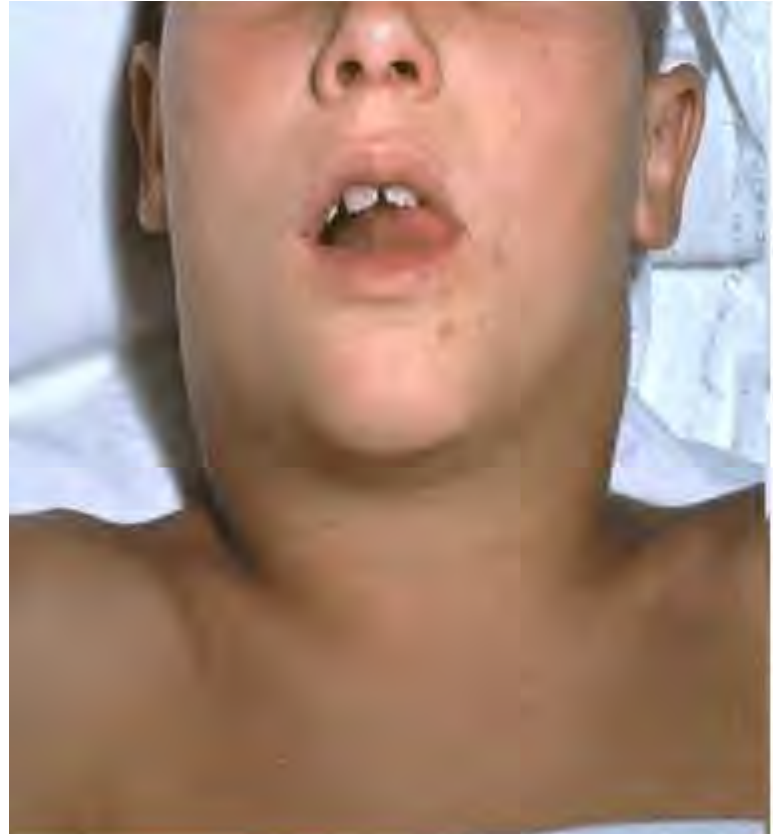
Difteria respiratoria

- Facial u orofaríngea: evolución
 - A las 24 – 48 horas el exudado evoluciona a una membrana grisácea, adherente, que sangra al intentar retirarla
 - El paciente esta mas tóxico y febril
 - Puede haber adenomegalias en el cuello y edema de partes blandas (“cuello de toro”)
 - Se puede auscultar estridor laríngeo por el edema de las propias vías respiratorias mas la magnitud de la pseudomembrana
 - Puede presentarse la tríada: disfonía, estridor y disnea

Diferencias clínicas



“Cuello de Búfalo”



Complicaciones

- Dependen del inicio de la enfermedad y el tiempo de administración de la antitoxina
- La gravedad inicial predice la severidad de las complicaciones
- Miocarditis: aparece entre la 1ª y 2ª semana
 - Signos de bajo gasto e insuficiencia cardíaca global
 - ECG: alteraciones del ST-T, arritmias y bloqueos
 - Pueden estar presentes en ausencia de síntomas

Complicaciones II

- Neurológicas:
 - Parálisis de nervios craneales o neuritis periférica
 - Parálisis faríngea, del paladar o ambas, suceden en fase aguda
 - Neuritis periférica motora: sucede entre la semana 2 y la 12
 - Puede variar de paresia leve a parálisis
 - La recuperación suele ser completa

Complicaciones III

- Difteria fulminante o hipertóxica:
 - Colapso circulatorio con manifestaciones hemorrágicas.
- Difteria cutánea
 - Úlceras en sacabocado indoloras y profundas
 - Puede o no tener pseudomembrana.
 - Puede infectar a las dermatosis crónicas.
 - Puede tener morfologías distintas y simular el impétigo
 - Se puede acompañar de infección estreptocócica o estafilocócica.
- Compromiso renal:
 - El comportamiento es el de la necrosis tubular aguda.

Difteria Cutánea



Diagnóstico

- Debe basarse en la sospecha clínica y epidemiológica
 - El retardo en el diagnóstico empeora el pronóstico
- Muestra para cultivo:
 - Obtenerse del tejido debajo de la pseudomembrana
 - deben utilizarse medios selectivos que inhiban el crecimiento de otros gérmenes: contener telurito de potasio
 - Entre las horas 18 y 24 se puede, en función de la característica de la colonia y la coloración de gram, hacer un diagnóstico presuntivo
 - No olvidar que si recibió antibiótico el cultivo puede ser negativo
 - Ante la clínica debe procederse como una difteria

Diagnóstico II

- Todos los cultivos aislados de *C. diphtheriae* debe tener pruebas de toxigenicidad
 - Debe analizarse mas de una colonia pues puede haber infecciones mixtas
 - Se puede realizar
 - Inoculación a cobayos
 - Prueba de Eeck:
 - Siembra por estría de aislados y controles en una placa de Petri, la cual tiene una cinta empapada de antitoxina.
 - » Línea de inmunoprecipitación en el agar confirma la producción de toxina
- La reacción en cadena de polimerasa (RCP) puede ser útil en la detección de toxigenicidad

Diagnóstico diferencial

- Toda faringoamigdalitis
 - Con las características descritas
 - En área donde un brote este en evolución
- Debe definirse
 - Viaje a zonas con brotes o sospecha de difteria
 - Contacto con emigrantes o viajeros recientes
 - Niveles anormales de antitoxina (> 4 veces el límite según la OMS)

Diagnóstico definitivo

- Identificación por cultivo del *Corinebacterium diphtheriae*
- Elevación 4 veces del nivel basal de los anticuerpos
 - Siempre y cuando la muestra sea tomada antes de la aplicación de la vacuna o el toxoide/antitoxina
- **La presencia de cultivo positivo en paciente asintomático no debe ser notificado como caso de difteria**

Tratamiento

- Objetivo

- Neutralizar la toxina rápidamente
- Eliminar el microorganismo
- Minimizar las complicaciones
- Medidas de mantenimiento para evitar la transmisión posterior
- El paciente debe permanecer hospitalizado en aislamiento hasta que los cultivos sean negativos
- Monitorización con ECG al menos diariamente o ante la aparición de síntomas
- Seguimiento clínico y paraclínico de otras manifestaciones (cutánea), o complicaciones (neurológicas - renales)

Objetivo globales de la intervención en brotes de difteria

Objetivo	Intervención Propuesta
Neutralizar la toxina	Luego del diagnóstico presuntivo de difteria: administrar la antitoxina y antibiótico Debe iniciarse la preparación de atención de mantenimiento
Prevenir la diseminación a los contactos	Aislamiento mas medidas de barrera respiratoria Notificar al departamento de salud Revisar el estado de vacunación del paciente y sus contactos
Confirmar el diagnóstico	Muestra apropiada para cultivo Avisar al laboratorio local para contar con los medios apropiados
Establecer protección a largo plazo	Completar la serie primaria de toxoide diftérico según la necesidad

Antitoxina diftérica

- Solución estéril de proteínas, principalmente globulinas, que contienen anticuerpos antitóxicos obtenidos del suero o plasma de equinos sanos.
 - Neutraliza la toxina producida por *Corynebacterium diphtheriae*, tanto en forma local en el sitio de la infección como en la circulante, sin modificar las alteraciones patológicas ya producidas por la toxina y sin modificar la unión a los tejidos.
 - Confiere inmunidad pasiva, que de ordinario persiste por dos semanas.
- **Cinética:** Se administra por vía intramuscular, y en casos graves por vía intravenosa.
- No se tiene información sobre su farmacocinética.
- **Indicación en niños y adultos:** Inmunización pasiva contra la difteria.
- **Dosis en niños y adultos:** Intramuscular.
 - Preventiva: 1.000 a 10.000 UI. La dosis varía según el tiempo de exposición, el tiempo transcurrido y la condición clínica del paciente.
 - Curativa: en casos leves a moderados, 10.000 a 30.000 UI. En casos graves, 40.000 UI disueltas en solución salina y administrada lentamente.
 - La dosis puede aumentar según la gravedad del paciente.

Antitoxina diftérica

- **Contraindicaciones y precauciones:**
 - Contraindicada en casos de hipersensibilidad a los componentes de la formulación.
 - Se recomienda averiguar antecedentes de administración previa o enfermedades alérgicas; si existen, administrar dosis de prueba de 0.2 ml por vía subcutánea y esperar 30 min. Si no hay reacción general, se procede a administrar la dosis total y se mantiene al paciente en observación durante 30 min adicionales.
- **Interacciones:** no se conocen a la fecha
- **Riesgo en embarazo:** categoría D
- **Reacciones adversas:**
 - Eritema, dolor, endurecimiento local.
 - En ocasiones reacciones locales de hipersensibilidad, anafilaxis, enfermedad sérica acompañada de linfadenopatía, poliartritis, artralgias, fiebre. Descontinuar la administración si las reacciones sistémicas son graves.
- **Presentación:** liofilizado para solución inyectable. Cada frasco ampolla contiene 10.000UI de antitoxina diftérica equina. Envase con frasco ampolla de 10 mililitros. Ha evolucionado la preparación de vacunas y en la actualidad se utilizan productos no provenientes de suero de caballo.

Antibióticos

- De elección
 - Penicilinas: de 4 a 6 millones de unidades diarias
 - Eritromicina: 40 mg/kg/día
 - NO existe evidencia de la utilidad de otros betalactámicos o tipo de antibióticos

Fuentes

- Posición de la OMS sobre la enfermedad según referencia
- Capítulo 315 de Cecil - Tratado de Medicina Interna, Difteria y otras enfermedades por corinebacterias. 23ª edición. pp: 2192 . 95
- Las imágenes fueron seleccionadas de Google imágenes, ninguna es propia de la SVM I