



# 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  $\beta$  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.

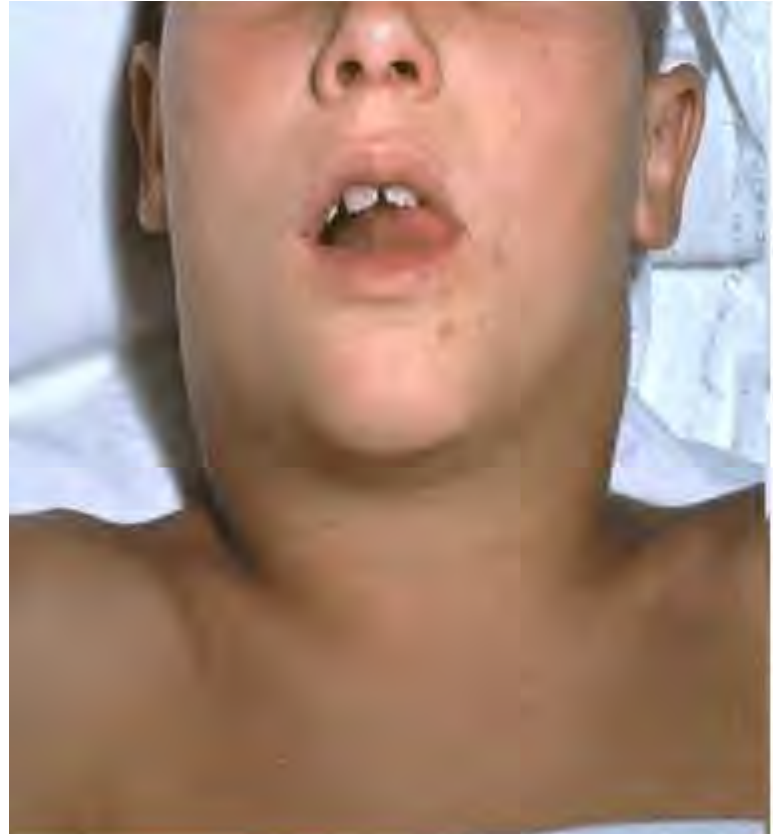
# Difteria respiratoria

- 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. 23<sup>a</sup> edición. pp: 2192 . 95
- Las imágenes fueron seleccionadas de Google imágenes, ninguna es propia de la SVM I