

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA

### Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

**Citación provisional** / Coronell-Rodriguez W, Brea Del Castillo J, Hernandez-Diaz R. Difteria en la Región “Una amenaza constante y potencialmente letal”. Estrategia de inmunización durante el curso de vida. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 4 de octubre de 2022 [citado 4 de octubre de 2022];15(3). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.1.1636](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.1.1636).

Recibido / 15/08/2022

Aceptado / 09/09/2022

Publicación en Línea / 04/10/2022



## **Difteria en la Región “Una amenaza constante y potencialmente letal”. Estrategia de inmunización durante el curso de vida**

### **Diphtheria in the Region "A constant and potentially lethal threat". Life course immunization strategy**

#### **Autores**

Wilfrido Coronell-Rodríguez<sup>1,a</sup> ; Jose Brea Del Castillo<sup>2,3,a</sup> ; Roger A. Hernandez-Diaz<sup>4,5,a</sup>

1. Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
2. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Buenos Aires, Argentina
3. Instituto Tecnológico de Santo Domingo, República Dominicana.
4. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
5. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- a. Infectólogo pediatra

#### **ORCID:**

Wilfrido Coronell Rodríguez <https://orcid.org/0000-0003-1110-537X>

Jose Brea Del Castillo <https://orcid.org/0000-0001-8532-5573>

Roger A. Hernandez-Diaz <https://orcid.org/0000-0002-1906-9599>

#### **Autor corresponsal:**

Wilfrido Coronell Rodríguez [wilcoronell.rodriguez@gmail.com](mailto:wilcoronell.rodriguez@gmail.com)

**Declaración de autoría:** todos los autores participaron en el planteamiento de la idea de investigación, recolección de información, análisis, redacción del documento y aprobación de la versión final.

**Conflicto de intereses:** WC es pediatra infectólogo, trabaja en el sector privado en Colombia, docente universitario en Cartagena, pertenece a la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) y de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), ha sido speaker de los laboratorios Astrazeneca, Biomeriux, GSK, Pfizer, Sanofi y Tecnofarma. JB es pediatra infectólogo, presidente de la Sociedad Dominicana de Vacunología, tesorero de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), docente universitario del Instituto Tecnológico de Santo Domingo y ha sido speaker de los laboratorios Merck, Pfizer y Sanofi. RH es pediatra infectólogo, trabaja en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, docente en la universidad Peruana Cayetano Heredia y ha sido speaker de los laboratorios Pfizer y Sanofi.

**Financiamiento:** autofinanciado

**Sr. Editor,**

En 1974, la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) convocó a los países para establecer el Programa Ampliado de Inmunización. En ese contexto, en 1977, el Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) adopta la Resolución que establece el Programa Ampliado de Inmunización en las Américas(1), convirtiendo a la Región en líder mundial de la eliminación de enfermedades prevenibles por vacunación (EPV)(2).

Durante la última década se estima que alrededor de 20 millones de niños menores de 1 año en el mundo, no recibieron la tercera dosis de la vacuna contra la difteria, tétanos y tos ferina (DTP3)(3). En Latinoamérica entre el 2010 y 2019, las coberturas de inmunizaciones con DTP3 en menores de 1 año disminuyeron 10 puntos porcentuales (del 95% al 85%), siendo Brasil, México y Haití los países más impactados(4,5). Asimismo, las coberturas de vacunación en países con menor ingreso alcanzaron el 74% de coberturas para DTP3 en comparación a los de mayor ingreso que llegaron al 95%(6).

Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la agenda de inmunizaciones 2030, estableció como prioridad la vacunación y la disponibilidad de vacunas para todas las personas de todos los grupos etarios(7). Sin embargo, las iniciativas de fortalecer los sistemas de inmunización en el mundo se afectaron debido a la presencia de la pandemia por la COVID-19. Por ejemplo, entre mayo y agosto del 2020, países de Latinoamérica y El Caribe (LAC) notificaron una disminución parcial del 43% al 16% de las coberturas de inmunización con DTP3(5).

**La difteria y su reemergencia**

La difteria es una enfermedad altamente contagiosa con una tasa de reproducción de ( $R_0$ ) de 5 a 6, para su control es necesario alcanzar coberturas de vacunación mayores al 95%; es producida por el *Corynebacterium diphtheriae*, y tiene 4 biotipos (gravis, mitis, belfanti e intermedius), la virulencia es por la toxina diftérica y la especie humana es el huésped natural de la bacteria. La principal forma de transmisión es la vía aérea, también se reporta transmisión por contacto directo con lesiones cutáneas y tiene un período de incubación de 2-10 días(8).

La presentación clínica depende de la ubicación de la membrana diftérica pudiendo ser: nasal, faringo-amigdalina, laringo-traqueal, mixta y/o extrarespiratoria cuando afecta piel,

conjuntiva o zona vulvo-vaginal. La difteria faringo-amigdalina es la forma más frecuente, de comienzo insidioso y se caracteriza por fiebre leve, en 24 horas la faringe se cubre de una membrana blanquecina y delgada de extensión variable, que luego se torna gris y gruesa con bordes bien definidos pudiendo cubrir tejidos de la nariz, amígdalas, laringe y garganta, lo cual dificulta la respiración; es posible que se presenten linfadenopatías cervicales y edema en los tejidos blandos del cuello, dando un aspecto de “cuello de toro”, que es un signo de enfermedad grave e incluso llevar a la muerte. Luego de la introducción masiva de la vacuna el riesgo de enfermedad disminuyó. Sin embargo, brotes ocurridos en Europa, que afectaron a adolescentes y adultos inmunizados previamente, resaltó la importancia de refuerzos de la vacuna en estos grupos etarios(8).

**Haití**, la difteria es considerada endémica y de alta letalidad, 39% en 2016, 22% en 2019, 23% en 2020 y 17%; en 2021 hasta el 11 de noviembre se reportaron 164 casos con 18 confirmados y 3 defunciones(9). **República Dominicana** luego del último caso diagnosticado en 1992, desde el año 2015 hasta el 2021 se notificaron casos; en 2021, 56 casos reportados, 18 confirmados y 12 defunciones con una tasa de letalidad del 67%(9). **Perú**, luego de 20 años sin reporte de enfermedad, en el 2020 durante las SE 44 y 45 se notificaron 16 casos sospechosos de difteria de los cuales 4 fueron confirmados con una tasa de letalidad del 25%. Los 4 casos tuvieron nexo epidemiológico, debido a que componen un núcleo familiar y sin antecedentes de vacunas(10). Los casos presentados en Perú y República Dominicana tienen en común la ausencia parcial o total del cumplimiento de los esquemas de inmunización, con coberturas por debajo de las recomendadas por la OMS, agravadas por la pandemia y la reducción de los servicios de salud(9).

#### **Actual esquema de inmunización y recomendaciones de la OMS contra la difteria y propuesta de estandarización ante reemergencia de enfermedades inmunoprevenibles**

El empleo universal de la vacunación contra la difteria ha permitido el control de brotes epidémicos en el pasado, para ello ha sido importante mantener coberturas por encima del 95%(8). La vacuna utilizada es el toxoide diftérico, incluida en la vacuna DPT, que está combinada al toxoide tetánico y a antígenos contra la tos ferina. Asimismo, varios países en la región, han introducido en sus programas nacionales de inmunización vacunas combinadas acelulares (tetraivalentes, pentavalentes o hexavalentes), las que incorporan antígenos para prevenir poliomielitis, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b(11).

Los países de la región tienen esquemas distintos para la protección contra la Difteria, especialmente en etapas posteriores a la infancia. Por ejemplo, Colombia, Perú y República Dominicana tienen un esquema con 5 dosis, conformado por una serie primaria con vacuna pentavalente de célula entera wP (DTwP-Hib-HvB) a los 2, 4 y 6 meses y 2 refuerzos con una vacuna trivalente DTwP a los 18 meses y 4 años(12). En Perú, las mujeres de 12 a 15 años y en edad reproductiva que no fueron vacunadas oportunamente con Td, se plantea esquema 0, 1, 6; y para gestantes a partir de semanas 20 de embarazo, también se indica la vacuna Tdap luego de la semana 27. Asimismo, en hombres mayores de 15 años, agricultores, recicladores, trabajadores de limpieza y personas privadas de la libertad se indica la vacuna Td en esquema 0 y 2 meses(13). En República Dominicana, se vacuna con Td en mayores de 7 años para actualización y refuerzos cada 10 años y la Tdap no estandarizada a nivel nacional para gestantes luego de la semana 27 de embarazo, y, en Colombia se vacuna en adolescentes y adultos con Td en esquema 0 (primer contacto), 1m y 6m hasta completar 5 dosis, refuerzo cada 10 años; Tdap a partir de los 7 años cuando hay contraindicación de recibir DTP y embarazadas a la semana 26 de gestación(12). Por ello, proponemos un esquema según recomendaciones de la OMS que podría ser replicable en los países de la región y serviría como guía de consulta para los profesionales de la salud (Ver tabla 1).

**Tabla 1.** Propuesta de inmunización contra la difteria durante el curso de vida

	Primera dosis	Segunda dosis	Tercera dosis	Primer refuerzo	Segundo refuerzo
<b>Lactante y primera infancia</b> (12,14–16)	<b>Pentavalente célula entera (DTwP+HvB+PRP) o Hexavalente acelular (DTaP+IPV+HvB+PRP)</b> Mínimo 6 semanas de edad.	<b>Pentavalente célula entera (DTwP+HvB+PRP) o Hexavalente acelular (DTaP+IPV+HvB+PRP)</b> De 4 a 8 semanas después de la primera dosis.	<b>Pentavalente célula entera ((DTwP+HvB+PRP) o Hexavalente acelular (DTaP+IPV+HvB+PRP)</b> De 4 a 8 semanas después de la segunda dosis.	<b>Pentavalente célula entera (DTwP+HvB+PRP), Pentavalente acelular (DTaP+IPV+PRP) o Hexavalente acelular (DTaP+IPV+HvB+PRP)</b> Entre los 12 y 23 meses de edad.	<b>Trivalente célula entera (DTP) o Tetravalente acelular (DTaP+IPV)</b> Entre los 4 y 7 años
<b>Retrasos o esquemas interrumpidos</b> (4,12,14–16)	Si es <12 meses	Si es >12 meses	Refuerzos		
	Esquema primario	Esquema primario			
	<b>Pentavalente célula entera (DTwP+HvB+PRP) o Hexavalente acelular (DTaP+IPV+HvB+PRP)</b> Primera dosis: mínimo 6 semanas de edad (cuando el niño es captado) Las 3 dosis con intervalo de 4 semanas entre cada dosis	- Hasta los 2 años: <b>Pentavalente célula entera (DTwP+HvB+PRP) o Hexavalente acelular (DTaP+IPV+HvB+PRP)</b> - De 3 a 4 años <b>Trivalente célula entera (DTP), Pentavalente acelular (DTaP+IPV+PRP) o Tetravalente acelular (DTaP+IPV)</b> Tres dosis. Intervalo entre primera y segunda dosis al menos 4 semanas. Intervalo entre segunda y tercera dosis al menos 6 semanas	Tres dosis de refuerzo: - Entre 12 y 23 meses: <b>Primer refuerzo. Pentavalente célula entera (DTwP+HvB+PRP), Pentavalente acelular (DTaP+IPV+PRP) o Hexavalente acelular (DTaP+IPV+HvB+PRP)</b>  - Entre 4 y 7 años: <b>Segundo refuerzo. Trivalente célula entera (DTP), Trivalente acelular (DTaP), Diftotétano pediátrico (DT) o Tetravalente acelular (DTaP+IPV)</b>  - Entre los 9 y 15 años <b>Tercer refuerzo. Diftotétano adulto (Td) o Trivalente bacteriana acelular Tdap).</b> - En mayores de 7 años <b>Tercer refuerzo con Trivalente bacteriana acelular (Tdap)</b>		
<b>Adolescentes y adultos</b> (12,14–16)	Vacunados previamente	Si no recibió el esquema primario anteriormente		Refuerzos	
	<b>Diftotétano adulto (Td) o Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> después de los 11 años	Tres dosis: - Primera dosis de <b>Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> - Segunda dosis de <b>Diftotétano adulto (Td) o Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> al menos 4 semanas después - Tercera dosis de <b>Diftotétano adulto (Td) o Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> 6 a 12 meses después de la última <b>Diftotétano adulto (Td) o Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> La vacuna [ <b>Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> ] se puede sustituir por cualquier dosis de <b>Td</b> , pero se prefiere como primera dosis]		1 dosis con <b>Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> cada 10 años luego de completar esquema	

		<p>*Sin antecedente de vacunación, se recomienda 5 dosis de <b>TTCV</b> para garantizar protección durante toda la vida. Luego 1 dosis cada 10 años con <b>vacunas que contengan toxoide tetánico "TTCV" (diftotétano Td o Trivalente acelular Tdap)</b>.</p>	
<p><b>Condiciones especiales</b> (8,12,14)</p>	Embarazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazadas sin registro previo de <b>vacunas que contengan toxoide tetánico "TTCV"</b>. Al menos 2 dosis de <b>TTCV</b> con intervalo de 4 semanas entre dosis y segunda dosis antes de 2 semanas del nacimiento [una de las dosis puede ser <b>Trivalente acelular adulto (Tdap)</b>].</li> <li>- Embarazadas que hayan recibido 3 dosis de <b>vacunas que contengan toxoide tetánico "TTCV"</b> durante la infancia sin refuerzos: 2 dosis de <b>TTCV</b> lo antes posible durante el embarazo con un intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis y la segunda dosis al menos 2 semanas antes del parto [una de las dosis puede ser <b>Trivalente acelular adulto (Tdap)</b>].</li> <li>- Embarazadas con antecedente de 4 dosis de <b>vacunas que contengan toxoide tetánico "TTCV"</b>. Administrar 1 dosis de refuerzo con <b>vacunas que contengan toxoide tetánico "TTCV"</b> [recomendable <b>Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> para proteger contra pertussis]</li> <li>- Si tiene esquema completo solo una dosis de <b>Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> en cada embarazo posterior.</li> </ul>	
	<p>Inmunodeficiencia, Infección con VIH, asplenia, enfermedad renal, cardíaca, hepática o pulmonar, diabetes</p>	<p>Primera dosis con <b>Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> y luego una dosis con <b>Diftotétano adulto (Td) o Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> cada 10 años</p>	
	Trabajadores sanitarios	<p>Primera dosis con <b>Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> y luego una dosis con <b>Diftotétano adulto (Td) o Trivalente acelular adulto (Tdap)</b> cada 10 años</p>	

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asamblea Mundial de la Salud. 25. (1977). Programa ampliado de inmunizaciones de la OPS. Organización Panamericana de la Salud. CD25.R27 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 1977 [citado el 29 de abril de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/2381>
2. Organización Panamericana de la Salud. OPS/OMS | Semana de Vacunación en las Américas: 15 años, 15 logros [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [citado el 29 de abril de 2022]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=13197:vaccination-week-in-the-americas-15-years-15-achievements&Itemid=135&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13197:vaccination-week-in-the-americas-15-years-15-achievements&Itemid=135&lang=es)
3. Organización Mundial de la Salud. OMS | 10 datos sobre la inmunización [Internet]. WHO. 2019 [citado el 19 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/facts-in-pictures/detail/immunization>
4. Organización Panamericana de la Salud. OPS. PLISA Plataforma de Información en Salud para las Américas - Inmunizaciones [Internet]. Pan American Health Organization. 2022 [citado el 29 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/inmunizacion/datos-estadisticas-inmunizacion>
5. Organización Panamericana de la Salud. OPS. Sexta reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Estados Unidos de América (reunión virtual), 16 de noviembre del 2020 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2021 [citado el 1 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53260/OPSFPLIMCOVID-19210001\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53260/OPSFPLIMCOVID-19210001_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
6. United Nations International Children's Emergency Fund. UNICEF. Immunization coverage: Are we losing ground? [Internet]. OMS/UNICEF; 2021 [citado el 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2020/07/WUENIC-Immunization-coverage-are-we-losing-ground-brochure-2020.pdf>
7. Organización Mundial de la Salud. OMS | Agenda de Inmunización 2030. Una estrategia mundial para no dejar a nadie atrás [Internet]. 2020 [citado el 29 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/m/item/immunisation-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>
8. World Health Organization. WHO. Weekly epidemiological record. Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017 [Internet]. WHO; 2017 [citado el 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258681/WER9231.pdf;jsessionid=790B48150A009AFA3DFB02B3A15D8528?sequence=1>
9. Organización Panamericana de la Salud. OPS. Enfermedades prevenibles por vacunación (difteria, sarampión, fiebre amarilla y poliomielitis) en el contexto de la pandemia por la COVID-19: implicaciones para la Región de las Américas [Internet]. OPS/OMS; 2021 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55636>
10. Ministerio de Salud. Riesgo de transmisión de Difteria ante la confirmación de un caso en el Perú (Alerta epidemiológica N° 24). MINSA [Internet]. 2020 [citado el 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/1305002-riesgo-de-transmision-de-difteria-ante-la-confirmacion-de-un-caso-en-el-peru-alerta-epidemiologica-n-24>
11. Hernandez-Diaz HRH. Difteria en el Perú después de 20 años. Acta Medica Peruana. 2020;37(4). <https://doi.org/10.35663/amp.2020.374.1935>
12. Organización Panamericana de la Salud. OPS. EPI Country Profiles en PLISA (Plataforma de Información en Salud para las Américas) [Internet]. Pan American Health



- Organization. 2022 [citado el 11 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/epi-country-profiles>
13. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud que estable el Esquema de Vacunación. NTS No141-MINSA/2018/DGIESP. Resolución Ministerial No 719-2018/MINSA [Internet]. 2018 [citado el 2 de julio de 2022]. Disponible en: [ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2018/Resolucion Ministerial 719-2018-MINSA1.pdf](ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2018/Resolucion_Ministerial_719-2018-MINSA1.pdf)
  14. Center for Disease Control and Prevention. Immunization Schedule | CDC [Internet]. Immunization Schedules. 2022 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/ca>
  15. World Health Organization. Summary of WHO Position Papers - Recommendations for Routine Immunization. Table 1, 2, and 3. [Internet]. 2020 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>
  16. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide: Part 3 - Vaccination of Specific Populations. [Internet]. 2021 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations.html>

PUBLICACIÓN ANTICIPADA