

PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE DIFTERIA

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Introducción

La difteria es una enfermedad bacteriana aguda que afecta principalmente al tracto respiratorio superior —mucosa nasal, amígdalas, laringe o faringe— (***difteria respiratoria***) y con menor frecuencia a la piel (***difteria cutánea***) u otras localizaciones (conjuntiva, vagina). La difteria está causada por *Corynebacterium diphtheriae* y ocasionalmente por *Corynebacterium ulcerans* o *Corynebacterium pseudotuberculosis*.

El principal factor patógeno del género *Corynebacterium* es su capacidad de producir una exotoxina causante de las manifestaciones locales y de los efectos tóxicos sistémicos. La lesión característica de la difteria es una membrana que se localiza habitualmente en la faringe, se engrosa, va adquiriendo una coloración blanco-grisácea y puede extenderse hacia la pared posterior de la faringe o de la tráquea. La membrana se hace adherente y cuando se intenta despegarla sangra con facilidad. No obstante, la membrana faríngea puede no aparecer, particularmente en personas vacunadas.

La ***difteria cutánea*** afecta sobre todo a zonas expuestas, aparece como una lesión inflamatoria acompañada de vesículas que evoluciona hacia una úlcera crónica no progresiva bien delimitada que puede aparecer con una membrana gris sucia. La difteria cutánea raramente se asocia a signos de toxicidad y puede ser indistinguible de otros trastornos dermatológicos crónicos como *eczemas* o *psoriasis*.

La gravedad de la difteria depende de la extensión de las lesiones y de la difusión de la toxina, que puede producir complicaciones como miocarditis, polineuropatías y afectación renal. Otros factores que influyen en la vulnerabilidad frente a difteria son la dosis infectiva, la virulencia de la cepa implicada y el estado inmune de la persona. La letalidad de la enfermedad se estima entre el 5% y el 10%.

Otros patógenos pueden producir una lesión membranosa en la garganta similar a la diftérica, por lo que procede hacer diagnóstico diferencial con la faringitis vírica y bacteriana, especialmente estreptocócica, angina de Vincent, mononucleosis infecciosa, sífilis oral y candidiasis. En la difteria laríngea, habrá que hacer diagnóstico diferencial con la epiglotitis causada por *Haemophilus influenzae* tipo b, el espasmo laríngeo, la presencia de un cuerpo extraño y la laringotraqueítis vírica.

Agente

Los agentes de la difteria pertenecen al género *Corynebacterium* que son bacilos aerobios Gram positivos. La enfermedad se produce por la infección de cepas toxigénicas de *C. diphtheriae* y con menos frecuencia de *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis*. Se han descrito cuatro biotipos de *C. diphtheriae*: *gravis*, *mitis*, *intermedius* y *belfanti*. El biotipo más frecuente es el *gravis* y todos ellos, salvo el *belfanti*, pueden producir exotoxina. Para que una cepa produzca toxina debe estar infectada por un bacteriófago

que contenga el gen de la toxina diftérica *tox. C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* también pueden producir toxina diftérica aunque con menos frecuencia. Las **cepas no toxigénicas** pueden convertirse en toxigénicas al ser infectadas por un fago lisogénico de la familia β u otros corinfagos y existen pruebas de que esta conversión, aunque rara, puede ocurrir en la naturaleza. Las cepas no toxigénicas no suelen producir lesiones locales pero cada vez se está describiendo más su asociación con endocarditis.

Reservorio

El hombre es el único reservorio de *C. diphtheriae*. El ganado bovino es el reservorio más común de *C. ulcerans*, aunque en los últimos años se ha observado un aumento de infección en animales domésticos, especialmente en gatos.

Modo de transmisión

El principal modo de transmisión de *C. diphtheriae* es persona a persona por vía aérea, mediante contacto físico estrecho con un enfermo o con un portador asintomático. En raras ocasiones se transmite por contacto con lesiones u objetos contaminados con secreciones de un enfermo. La transmisión de *C. ulcerans* se produce por el contacto con animales y se ha asociado al consumo de leche cruda; la transmisión persona a persona es excepcional.

La fuente de infección de la difteria pueden ser los portadores asintomáticos (personas infectadas con *C. diphtheriae* en la nariz o garganta sin síntomas). El estado de portador asintomático es importante para perpetuar la difteria y en zonas endémicas hasta el 3,5% de la población llega a ser portador; actualmente en los países donde no se dan casos es extremadamente raro el aislamiento del microorganismo en personas sanas.

Periodo de transmisibilidad

La difteria respiratoria es contagiosa 7 días antes del inicio de síntomas. Los pacientes no tratados son infecciosos durante 2-3 semanas y los portadores crónicos pueden diseminar microorganismos durante 6 meses o más a través de las secreciones faríngeas. Un tratamiento apropiado con antibióticos acaba rápidamente con la eliminación de los microorganismos.

Periodo de incubación

Generalmente dura entre 2 y 7 días aunque puede ser más largo.

Susceptibilidad

Aunque la enfermedad y la infección asintomática pueden inducir inmunidad duradera no siempre es así, por lo que es necesario vacunar a los enfermos de difteria durante la convalecencia. La inmunidad natural frente a difteria está mediada por anticuerpos frente a toxina diftérica, fundamentalmente del tipo IgG.

El toxoide diftérico es la toxina diftérica modificada que ha perdido su capacidad tóxica pero mantiene su capacidad inmunógena por lo que se utiliza para la

inmunización activa frente a difteria. La inmunización pasiva con inmunoglobulina específica —antitoxina— neutraliza la toxina circulante.

Existe una buena correlación entre el nivel de antitoxina y el grado de protección frente a difteria clínica (parámetro subrogado de protección). El mínimo título protector de anticuerpos frente a toxina en una muestra de suero es de 0,01 UI/ml.

Antes de la introducción de la vacuna, la difteria causaba epidemias cada diez años que afectaban sobre todo a los niños en los meses fríos del año. Sin embargo, en los últimos brotes ocurridos en los EUA (1980) y en Europa del Este (1990) los casos se han producido en adolescentes y adultos jóvenes mal vacunados. Muchos brotes han afectado a indigentes, alcohólicos y grupos desfavorecidos. Aunque en la mayoría de los países de Europa no hay difteria siguen apareciendo casos en Letonia, Federación Rusa y Ucrania. La difteria sigue siendo endémica en muchas zonas del mundo: zonas de Latinoamérica y región del Caribe, Sudeste Asiático, Oriente Medio y África, áreas donde la cobertura de inmunización infantil con tres dosis de DTP es inferior al 50%.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

1. Detectar, investigar, caracterizar y controlar todos los casos aislados y los brotes de difteria.
2. Identificar agrupaciones de individuos susceptibles frente a difteria.

Definición de caso

Criterio clínico

Cualquier persona con alguna de las siguientes formas clínicas:

- **Difteria respiratoria:** enfermedad del tracto respiratorio superior con laringitis o nasofaringitis o amigdalitis Y una membrana o pseudomembrana.
- **Difteria cutánea:** lesión ulcerosa crónica no progresiva que puede aparecer con una membrana gris sucia.
- **Difteria de otras localizaciones:** lesión en conjuntiva o en mucosas.

Criterio epidemiológico

Vínculo epidemiológico con un caso confirmado.

Criterio de laboratorio

Aislamiento en una muestra clínica de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* productores de toxina.

Para poder clasificar una cepa de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* como productora de toxina es necesario realizar el *test de Elek*. Algunos aislamientos poseen el gen *tox* de la toxina pero biológicamente no lo expresan. En estos casos un resultado positivo en la amplificación del gen *tox* por PCR deberá ser interpretado con cautela y deberá ser confirmado mediante un método fenotípico ya que los test basados en la PCR no demuestran que la cepa sea toxigénica (Ver anexo)

Clasificación de los casos

Difteria Respiratoria

Caso sospechoso: persona que satisface los criterios clínicos de difteria respiratoria.

Caso probable: persona que satisface los criterios clínicos de difteria respiratoria y tiene vínculo epidemiológico con un caso confirmado (humano o animal).

Caso confirmado: persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio.

Difteria Cutánea y de Otras Localizaciones

Caso sospechoso: no procede.

Caso probable: no procede.

Caso confirmado: persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio.

No se notificarán los aislamientos de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* **no productores de toxina**. Tampoco se notificará el estado **de portador asintomático**.

Definición de brote

Dada la situación epidemiológica, en nuestro país la aparición de un solo caso de difteria a efectos de investigación e intervención se considerará brote, ya que requiere instaurar inmediatamente medidas de control tales como aislamiento y tratamiento del caso, vacunación y profilaxis de los contactos.

MODO DE VIGILANCIA

En España no se han notificado casos autóctonos de difteria desde 1986. En este contexto epidemiológico es difícil mantener la sospecha clínica sobre la enfermedad tanto en su presentación respiratoria como en otras localizaciones cutáneas y otras aún más raras. Sin embargo, la posibilidad de recibir tanto casos importados como personas que hayan tenido contacto con viajeros procedentes de zonas con casos, hace recomendable extremar las medidas de alerta temprana y el seguimiento de los pacientes con clínica sospechosa. En el caso de la difteria cutánea, la baja frecuencia hace necesario realizar diagnóstico diferencial cuando aparecen lesiones cutáneas de evolución tórpida en personas con enfermedades crónicas (diabetes, insuficiencia renal crónica o pacientes con tratamiento inmunosupresor). Hay que investigar el antecedente de contacto con animales, incluidos perros y gatos domésticos.

El servicio de Vigilancia Epidemiológica de la comunidad autónoma informará de forma **urgente** los casos sospechosos, probables y confirmados de **difteria respiratoria** al CCAES y al CNE. El CCAES valorará su notificación a la OMS a través del Reglamento Sanitario Internacional y al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea. Se enviará encuesta epidemiológica al CNE a través de la RENAVE (Anexo).

Los casos confirmados de difteria cutánea o de difteria de otras localizaciones se notificarán a la RENAVE.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Medidas preventivas

Vacunación

La inmunización activa frente a difteria es la estrategia más eficaz para la prevención de la enfermedad. La vacunación con toxoide diftérico proporciona inmunidad frente a toxina diftérica aunque se observa pérdida de la inmunidad con el tiempo. La vacuna es muy efectiva en la prevención de la enfermedad grave y de la mortalidad, pero no protege frente a la colonización nasofaríngea, por lo que se estima que su efectividad total frente a la enfermedad clínica es de un 70%-90%.

La primovacunación con tres o más dosis induce títulos protectores de anticuerpos en el 95,5% de los vacunados y en el 98,4% después de la administración de cinco dosis de vacuna. La administración de dosis de recuerdo tras la primovacunación produce una respuesta inmune secundaria que asegura protección individual incluso después de un largo periodo de tiempo tras la primovacunación.

Incluso en países con altas coberturas de vacunación infantil, la difteria puede re-emergir cuando existen fallos en la vacunación de los niños y hay pérdida de inmunidad en los adultos. Puesto que la difteria continúa siendo endémica en muchas zonas del mundo existe la posibilidad de casos importados, por lo que es fundamental mantener altas coberturas de vacunación. A nivel mundial el objetivo para el control de la difteria es conseguir el 90% de cobertura con tres dosis de vacuna DTP en el primer año de vida.

Vacunación infantil

En España, la vacunación frente a difteria se introdujo en 1945 con bajas coberturas de vacunación; en 1965 se realizaron campañas de vacunación infantil con vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina (DTP) que alcanzaron coberturas del 70%. En el primer calendario de vacunación infantil, aprobado en 1975, se incluían tres dosis de vacuna DTP en el primer año de vida. En 1996 se introdujo la 4.^a dosis a los 15-18 meses. En el año 2001 se modificó el calendario y se introdujo una 5.^a dosis de DT ó DTP a los 4-6 años.

El calendario de vacunación infantil vigente, aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2012, recomienda la siguiente pauta de vacunación frente difteria, tétanos y tos ferina:

- Primovacunación con DTPa, a los 2, 4 y 6 meses de edad.
- Primera dosis de recuerdo con DTPa, a los 18 meses de edad.
- Segunda dosis de recuerdo con dTpa, a los 6 años de edad.
- Tercera dosis de recuerdo con Td a los 14 años.

Vacunación del adulto

Las recomendaciones de vacunación de adultos frente a difteria y tétanos se actualizaron en 2009 y se pueden consultar en el documento “*Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009*”. Ministerio de Sanidad y Consumo.

El personal sanitario y personal que trabaja en laboratorio debe estar adecuadamente vacunado frente a difteria. Así mismo las personas que viajen a zonas endémicas deberán actualizar el calendario de vacunación frente a difteria antes de viajar.

Medidas de control ante un caso y sus contactos

Actuación recomendada en los casos

Las medidas de control deben establecerse de forma urgente sobre el caso y sobre sus contactos con objeto de detener la transmisión.

- **Aislamiento:** el paciente permanecerá en aislamiento respiratorio si padece difteria respiratoria y en aislamiento de contacto en la difteria cutánea, hasta que dos cultivos de muestras de garganta y nariz y de las lesiones en la difteria cutánea, tomados al menos con 24 horas de diferencia y al menos 24 horas después de completar el tratamiento antibiótico, sean negativos. Si no se pueden obtener cultivos el aislamiento se mantendrá hasta 14 días después de iniciado el tratamiento antibiótico adecuado. Además, todos los objetos que hayan estado en contacto directo con el paciente o con sus secreciones deberán desinfectarse mientras el enfermo permanezca en aislamiento.
- Se **recogerán muestras** de garganta y nariz y además de las lesiones si se sospecha difteria cutánea, para la confirmación de los casos en el laboratorio. Las muestras se enviarán al Centro Nacional de Microbiología, a través de la plataforma GIPI bajo el Programa de Vigilancia Microbiológica en el apartado “Vigilancia de las infecciones causadas por especies toxigénicas del género *Corynebacterium*” (ver anexo).
- Administración de **antitoxina diftérica:** el éxito del tratamiento de un caso sospechoso de difteria depende de la administración rápida de la antitoxina diftérica. La antitoxina solo neutraliza la toxina libre circulante, no la fijada a los tejidos, por lo que es clave que se administre tan pronto como se sospeche el diagnóstico, después de tomar las muestras clínicas pero sin esperar a que haya confirmación de laboratorio. La letalidad y la frecuencia de complicaciones, como miocarditis o neuritis, están directamente asociadas con el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y la administración de antitoxina. La antitoxina diftérica es un antisuero hiperinmune producido en caballos por lo que antes de su administración se recomienda realizar pruebas de hipersensibilidad. Las dosis y las vías de administración de la antitoxina diftérica deberán ajustarse a las indicaciones del fabricante del producto. En general, la dosis varía entre 20.000 y 120.000 unidades dependiendo de la extensión de las lesiones y de los días de evolución de la enfermedad. Con la administración intravenosa se alcanzan antes las concentraciones sanguíneas

terapéuticas por lo que se prefiere esta vía a la vía intramuscular. La antitoxina no está recomendada como quimioprofilaxis. No existe consenso en cuanto al uso de la antitoxina en el tratamiento de la difteria cutánea. En las situaciones en las que se considere necesario administrar antitoxina diftérica las autoridades sanitarias de la comunidad autónoma correspondiente la solicitarán al departamento de Medicamentos Extranjeros de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- El **tratamiento antibiótico** es necesario para eliminar el microorganismo, detener la producción de toxina y reducir la transmisión, pero no sustituye a la antitoxina. El tratamiento antibiótico se mantendrá durante 14 días.
- **Vacunación:** padecer la enfermedad no confiere necesariamente inmunidad natural. Los pacientes diagnosticados de difteria deberán vacunarse antes de abandonar el hospital; dependiendo de su estado de vacunación se iniciará o se completará pauta de vacunación frente a difteria siguiendo el calendario vigente.

Actuación recomendada en los contactos de un caso de difteria

Búsqueda activa de contactos: cuando se produce un caso de difteria es necesario prevenir la aparición de casos secundarios y detectar portadores asintomáticos susceptibles de transmitir la bacteria. Las medidas de control deben mantenerse mientras que se investiga la toxigenicidad de la cepa.

Definición de contacto

Se definirá como **contacto** a cualquier persona que al menos en los 7 días precedentes haya estado en contacto próximo con un caso de difteria causado por una cepa toxigénica de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis*. Los contactos de los casos debidos a cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* no se consideran en riesgo. Teniendo en cuenta que es necesario un contacto estrecho y prolongado para la transmisión de la enfermedad se considerarán contactos de:

Alto riesgo:

- Convivientes en el mismo domicilio.
- Contactos íntimos/sexuales.
- Personal sanitario que haya realizado maniobras de resucitación o que haya manipulado lesiones de difteria cutánea.

Riesgo moderado:

- Miembros de la familia, amigos, parientes y cuidadores que visiten el domicilio regularmente.
- Personal sanitario que haya estado en contacto con el paciente.
- Compañeros de la misma clase en el colegio o personas que compartan el mismo despacho en el trabajo.
- En viajes de varias horas de duración (6-8 horas) los pasajeros que ocuparon asientos contiguos.

Tras una valoración individualizada de cada situación, la investigación de contactos podría comenzar por los contactos de alto riesgo y continuar por el resto

de contactos. La investigación de contactos diferentes a los arriba descritos no es útil y no está indicada.

- **Recogida de información:** en todos los contactos se recogerá información sobre el estado de vacunación, antecedentes de enfermedad y antecedentes de viaje, ya que un contacto podría ser la fuente de infección del caso.
- **Recogida de muestras:** antes de comenzar la quimioprofilaxis antibiótica se recogerán muestras de exudado nasal y faríngeo así como muestras de cualquier herida o lesión en la piel.
- **Vigilancia activa de los contactos** definidos anteriormente. Se realizará al menos durante los siete días posteriores a la última exposición y deberá incluir la inspección de garganta en busca de membranas y la medición de la temperatura corporal. Se valorará la posibilidad de que los contactos realicen “autovigilancia” y en el caso de que presentaran síntomas compatibles acudirían a su médico.
- **Administración de profilaxis antibiótica:** hay dos razones para la administración de profilaxis antibiótica, tratar la enfermedad en los contactos recientemente infectados y tratar a los portadores y por tanto reducir el riesgo de transmisión a otros contactos susceptibles. La pauta recomendada es:
 - Una sola dosis de penicilina benzatina intramuscular (600.000 unidades para niños <6 años y 1.200.000 unidades para ≥6 años), o
 - 7-10 días con eritromicina (40 mg/Kg/día para niños y 1 g/día para adultos repartidos en varias tomas), es una alternativa aceptable aunque se corre el riesgo de que no se complete el tratamiento. También se pueden utilizar otros macrólidos como claritromicina o azitromicina.
- **Resultados de laboratorio:** las tasas de portador de *C. diphtheriae* toxigénico entre contactos familiares pueden llegar a ser del 25%. Los contactos que sean **portadores de una cepa toxigénica** deben ser aislados y tratados como los casos. Se tomarán las siguientes medidas:
 - Los portadores deben evitar el contacto con personas no vacunadas adecuadamente.
 - Los portadores que en su trabajo manipulen alimentos o puedan estar en contacto con personas no inmunizadas deben ser excluidos de sus tareas hasta que se confirme que ya no son portadores.
 - Identificar los contactos estrechos de los portadores y adoptar las mismas medidas de prevención que con los contactos de un caso.
 - Repetir el cultivo: se recogerán dos muestras de exudado nasal y faríngeo así como de cualquier herida o lesión en la piel, al menos 24 horas después de completar el tratamiento antibiótico y con al menos 24 horas de diferencia. Las personas que continúen con cultivo positivo deberán recibir un tratamiento adicional de 10 días con eritromicina oral y enviar posteriormente muestras para un nuevo cultivo.
- **Vacunación:** todos los contactos recibirán inmediatamente una dosis de toxoide diftérico a menos que hubieran sido vacunados en los 12 meses previos y completarán, si procede, la pauta de vacunación siguiendo el calendario de vacunación vigente.

Ante las **infecciones causadas por cepas toxigénicas de *C. ulcerans*** además hay que investigar antecedentes de contacto con animales y de consumo de leche cruda. Si se sospechara transmisión desde animales habría que consultar con los servicios veterinarios.

Cuando se identifique un ***C. diphtheriae no toxigénico*** debe considerarse como un patógeno potencial. Si el paciente tuviera síntomas, debe iniciarse el tratamiento antibiótico. No es necesario asegurarse de la negativización de los cultivos ni investigar los contactos.

Medidas ante un brote

Cuando se declare un brote de difteria deberá hacerse búsqueda activa de casos para asegurar que ningún caso pase inadvertido. Se mantendrá contacto diario con hospitales, laboratorios y colegios para realizar seguimiento activo de cualquier caso sospechoso. Si apareciera más de un caso se procederá a la definición del territorio epidémico, se realizará una descripción témporo-espacial de los casos aparecidos y se cumplimentarán las encuestas epidemiológicas.

Los puntos clave para el control de un brote:

- Asegurar una alta cobertura de vacunación en la población afectada
- Diagnóstico y tratamiento rápido de los casos
- Rápida investigación y administración de profilaxis en los contactos
- Se revisarán las coberturas de vacunación local y nacional para cumplir con los objetivos de la OMS: coberturas al menos del 90% en niños y del 75% en adultos

Si fuera necesario se implantarán programas de inmunización en adultos, particularmente en personas que se consideren grupos de alto riesgo como el personal sanitario, personal de las fuerzas armadas, maestros, empleados de servicios públicos que mantengan contacto frecuente con el público. Se incluirán como personas de especial sensibilidad, a los indigentes y alcohólicos. Si la situación epidemiológica lo exigiese, se incluiría en los programas de inmunización a toda la población adulta, utilizando vacuna que contenga toxoide diftérico reducido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 19th Edition. American Public Health Association 2008.
2. Wharton M, Vitek CR. Toxoide diftérico. En: Plotkin, Orenstein, Picazo. Vacunas, edición española. 2009.
3. MacGregor RR. Corynebacterium Diphtheriae. En Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Mandell, Douglas y Bennett, eds 6th ed. Vol. 2; 2006, pp: 2457-65.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. Chapter 6: Diphtheria. 12th Ed. 2012. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/dip.html>
5. WHO. The immunological basis for immunization series. Module 2. Diphtheria. In: Immunization, Vaccines and Biologicals. Geneva, 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597869_eng.pdf
6. Diphtheria: Manual for the management and control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. 1994. ICP/EPI 038(B). http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/0602170624_001.pdf

7. Efstratiou A, Engler KH, Mazurova IK, Glushkevich T, Vuopio-Varkila J, and Popovic T. Current Approaches to the Laboratory Diagnosis of Diphtheria. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;181(Suppl 1):S138–45. http://jid.oxfordjournals.org/content/181/Supplement_1/S138.full.pdf
8. ECDC. First Annual Meeting of the Diphtheria Surveillance Network in Europe (EDSN). Stockholm, March 2011. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1108_MER_Diphtheria_2011.pdf
9. White Joanne. Epidemiology of diphtheria and related infections in EU, 2009. First Annual Meeting of the European Diphtheria Surveillance Network (EDSN). ECDC, Stockholm, March 2011. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1108_MER_Diphtheria_2011.pdf
10. Bonnet JM; Begg NT. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control. Health Protection Agency Guidelines. *Communicable Diseases and Public Health* 1999. Vol 2 n.º 4 http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947407702
11. Efstratiou A, George RC. Laboratory guidelines for the diagnosis of infections caused by *Corynebacterium diphtheria* and *C. ulcerans* Health Protection Agency Guidelines. *Communicable Disease and Public Health* 1999. Vol 2 n.º 4. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1197637081250
12. Rous SW et al. Chapter 22: Laboratory Support for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. In: CDC. *Vaccine Preventable Diseases Surveillance Manual*, 4th edition, 2008. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt22-lab-support.html>
13. Immunisation against infectious disease - 'The Green Book' - 2006 updated edition. Diphtheria Chapter 15. Update November 2009. Department of Health. United Kingdom Government. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108818.pdf
14. Immunoglobulin Handbook. Diphtheria. Diphtheria Antitoxin. Health Protection Agency United Kingdom Update April 2009. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947367611
15. Tejpratap S.P. Tiwari. Chapter 1: Diphtheria. In: CDC. *Vaccine Preventable Diseases Surveillance Manual*, 5th edition, 2011. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html>
16. Tejpratap S. P. Tiwari. Chapter 3: Diphtheria. In: CDC. *Health Information for International travel*. 2012. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/diphtheria.htm>
17. WHO. Diphtheria vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec*, 2006; 81:21-32. <http://www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf>
18. ECDC Guidance. Scientific panel on childhood immunisation schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination 2009. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf
19. Vacunación en adultos. Recomendaciones Año 2004. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>
20. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunaciones recomendado (2012). Aprobado por el Consejo Interterritorial el 29 de febrero de 2012. Disponible en: http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/calendario_vacunas2012.pdf
21. Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad. Datos de coberturas de vacunación en España. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
22. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf
23. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf>
24. Wagner KS, Stickings P, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Sesardic D, et al. A review of the international issues surrounding the availability and demand for diphtheria antitoxin for therapeutic use. *Vaccine*. 2009;28: 14-20.
25. Perkins S, Cordery R, Nixon G, Abrahams A, Andrews J, White J, Efstratiou A, Anaraki S. Investigations and control measures following a non-travel-associated case of toxigenic *C. diphtheriae*, London, United Kingdom, December 2009-January 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(16):pii=19544. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19544>
26. Bonmarin I, Guiso N, Fleche-Mateos A, Patey O, Patrick AD, Levy-Bruhl D. Diphtheria: a zoonotic disease in France? *Vaccine*. 2009;27:4196-200.

27. Rousseau C, Belchior E, Broche B, Badell E, Guiso N, Laharie I, Patey O, Lévy-Bruhl D. Diphtheria in the south of France, March 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(19):pii=19867. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19867>
28. Fredlund H, Norén T, Lepp T, Morfeldt E, Henriques Normark B. A case of diphtheria in Sweden, October 2011 *EuroSurveill.* 2011;16(50):pii=20038. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20038>
29. Maltezou HC, Wicker S, Borg M, Heininger U, Puro V, Theodoridou M, et al. Vaccination policies for health-care workers in acute health-care facilities in Europe. *Vaccine.* 2011;29:9557-62
30. Dias AA, Santos LS, Sabbadini PS, Santos CS, Silva Junior FC, Napoleao F, et al. *Corynebacterium ulcerans* diphtheria: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide. *Rev Saude Publica.* 2011;45:1176-91. http://www.scielosp.org/pdf/rsp/v45n6/en_2848.pdf