



# PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE DIFTERIA

**Protocolos del Sistema de Vigilancia de las Enfermedades Transmisibles**

**Red Estatal de Vigilancia en Salud Pública**

Protocolo elaborado por la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica y aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional Salud en abril de 2026.

Han contribuido a la elaboración y revisión de los protocolos profesionales de:

Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII):

Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y Centro Nacional de Microbiología (CNM).

Ministerio de Sanidad. Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud:

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), S.G. de Sanidad Exterior, S.G. de Sanidad Ambiental y Laboral, Área de Programas de Vacunas, y División de control de VIH, ITS, hepatitis virales y tuberculosis.

Otras Agencias y otros Ministerios:

Ministerio de Defensa, Ministerio del Interior (Secretaría General de Instituciones Penitenciarias), Ministerio de Justicia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN).

Unidades de Vigilancia de Salud Pública de las Comunidades Autónomas y Ciudades con Estatuto de Autonomía (CC.AA.).

Cita sugerida: Protocolo de vigilancia de difteria. Sistema de Vigilancia de las Enfermedades Transmisibles. Red Estatal de Vigilancia en Salud Pública. 2026.

CC BY-NC-SA 4.0

## **PRESENTACIÓN DE LOS PROTOCOLOS DEL SISTEMA DE VIGILANCIA DE ENFERMEDADES TRANSMISIBLES**

La vigilancia de las enfermedades transmisibles es una actividad fundamental para la Salud Pública ya que garantiza la existencia de información fiable, completa y oportuna para la toma de decisiones en todos los niveles de la Administración, y proteger así la salud de la población.

De acuerdo con lo definido en el artículo 18 del Real Decreto 568/2024, de 18 de junio, las enfermedades objeto de vigilancia contarán con protocolos específicos que permitan la homogeneización de la vigilancia y la notificación a nivel nacional e internacional, así como el establecimiento de medidas de control y prevención de casos y brotes.

En España, los primeros protocolos se publicaron en 1997 y sufrieron una revisión en profundidad en 2013. Estos nuevos protocolos han sido aprobados por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en abril de 2026.

En esta revisión han participado: técnicos de las Comunidades Autónomas y Ciudades con Estatuto de Autonomía, profesionales del Instituto de Salud Carlos III (Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología), de distintas unidades del Ministerio de Sanidad (Centro Coordinador de Alertas y Emergencias, Subdirección General de Sanidad Exterior, Subdirección General de Sanidad Ambiental y Laboral, Área de Programas de Vacunas, y División de control de VIH, ITS, hepatitis virales y tuberculosis), así como profesionales de otras Agencias y Ministerios como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, Ministerio de Defensa, Ministerio del Interior (Secretaría General de Instituciones Penitenciarias), y Ministerio de Justicia.

Durante este proceso, además de actualizar aspectos de la epidemiología y caracterización de la enfermedad, se han revisado las definiciones de caso y la información necesaria para la vigilancia en cada notificación, haciéndolas compatibles con las que están en vigor en la Unión Europea. También se han actualizado las medidas de actuación para la prevención y control de casos y brotes.

Las novedades más relevantes son: la inclusión de un historial de cambios para documentar las futuras modificaciones y mantener los protocolos actualizados; las recomendaciones para el uso de técnicas de secuenciación del genoma en el estudio de casos y especialmente de brotes y el uso de terminologías como SNOMED y LOINC.

Podemos decir que esto supone un hito en la historia de la vigilancia pues, por primera vez, se ha abordado la normalización de la información requerida, incluida la estandarización semántica, y se han desarrollado, en dichas terminologías, los estándares para su uso en vigilancia de salud pública. Esto se ha completado con el acceso de las CC.AA. al Servidor Terminológico del Ministerio de Sanidad. De esta manera se avanza en la interoperabilidad de las bases de datos relevantes para la vigilancia de la salud pública y se cumple con el principio de recoger el dato sólo una vez y garantizar, dentro de las normas de protección de datos, la calidad de la información que se usa en la vigilancia de las enfermedades transmisibles.

## CONTROL DE VERSIONES DE LOS PROTOCOLOS DEL SISTEMA DE VIGILANCIA DE LAS ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

Descripción del documento	Protocolo para la vigilancia y notificación de difteria.	
Fecha de creación	2013.	
Cita sugerida	Protocolo de vigilancia de difteria. Sistema de Vigilancia de las Enfermedades Transmisibles. Red Estatal de Vigilancia en Salud Pública. 2026.	
<b>Cambios en el protocolo</b>		
<b>Fecha de actualización</b>	<b>Epígrafe</b>	<b>Descripción de la modificación</b>
Marzo-2025	Introducción	Actualización del contenido de la información.
	Definición de caso	Actualización de los criterios clínicos y de la definición de caso.
	Otras definiciones vigilancia epidemiológica	Se ha incorporado la definición de portador asintomático.
	Criterio de laboratorio	Actualización de pruebas de laboratorio.
	Modo de vigilancia	Se ha actualizado el modo de vigilancia.
	Medidas preventivas	Actualización del uso vacunas y del uso y acceso a la antitoxina diftérica. Revisión de las medidas de aislamiento de los casos y del estudio de contactos.
	Control del caso	Se han actualizado las medidas de control de caso.
	Bibliografía	Actualización de las referencias.
<b>Cambios en el Anexo I</b>		
Marzo-2025	Datos del Caso	Incorporación de la variable sexo administrativo.
	Datos de la Enfermedad	Actualización de las variables.
	Datos del Laboratorio	Incorporación de opción de múltiple respuesta para las variables muestra y prueba. Se han añadido variables para notificar los resultados de secuenciación genómica y de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Actualización conforme a definición en protocolo.
	Datos del Riesgo	Se ha actualizado la recogida información sobre el Ámbito de transmisión.

## 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 de virulencia de las especies del género *Corynebacterium* que producen difteria es la 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 despegar 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 (en periodo agudo podría confundirse con alguna de las enfermedades exantemáticas) 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, y la capacidad asistencial de las zonas donde ocurre un caso. 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 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.

Antes de la introducción de la vacuna, la difteria causaba epidemias que afectaban sobre todo en la infancia en los meses fríos del año. La difteria es una enfermedad infrecuente en Europa, pero sigue siendo endémica en muchas zonas del mundo: zonas de Latinoamérica y región del Caribe, Sudeste Asiático, (con importantes brotes en Myanmar y Bangladesh), en zonas de Oriente Medio y en África.

En España la difteria es una enfermedad extremadamente infrecuente, de localización cutánea o con clínica respiratoria leve, asociada a *C. diphtheriae* toxigénico o a *C. ulcerans* toxigénico. Como factor de exposición para la infección por cepas de *C. diphtheriae* toxigénico están los viajes a/o la procedencia de zona endémica y para las de *C. ulcerans* toxigénico se recoge el contacto con animales domésticos (gatos y perros). Aunque la difteria puede ocurrir en personas con antecedentes de

vacunación (generalmente con pautas incompleta) en general, la vacunación protege frente a la enfermedad grave.

### Agente

Los agentes de la difteria pertenecen al género *Corynebacterium* que son bacilos Gram positivos aerobios. La enfermedad se produce por la infección de cepas toxigénicas de *C. diphtheriae* y con menos frecuencia de *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis*. Aunque previamente se reconocían cuatro biotipos de *C. diphtheriae*: *gravis*, *mitis*, *intermedius* y *belfanti*, el biotipo *belfanti* ha sido recientemente clasificado como nueva especie. A nivel mundial el biotipo más frecuente es el *gravis*, pero en nuestro medio el más frecuente es el *mitis*. Para que una cepa produzca toxina debe estar infectada por un bacteriófago que contenga el gen *tox*, responsable de la producción de la toxina diftérica. *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* también pueden producir la exotoxina aunque con menos frecuencia. Las cepas no toxigénicas pueden convertirse en toxigénicas al ser infectadas por un fago lisogénico de la familia  $\beta$ , también denominado corinfago  $\beta$ , 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.

Las cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae* y *C. ulcerans* no están infectadas por el fago lisogénico y, por tanto, no son portadoras del gen *tox*. Excepcionalmente, algunas cepas toxigénicas, presentan mutaciones en el operon *tox* que impiden la expresión de la toxina. Estas cepas se denominan cepas no toxigénicas portadoras del gen de la toxina (NTTB, no-toxigenic tox bearing) y hasta la fecha se han descrito aislados clínicos NTTB tanto de *C. diphtheriae* como, aunque más raramente, de *C. ulcerans*.

### Reservorio

El ser humano es el único reservorio de *C. diphtheriae*. Pueden existir portadores asintomáticos (personas con *C. diphtheriae* en la nariz o garganta sin síntomas). El estado de persona portadora asintomática es importante para perpetuar la difteria y en zonas endémicas hasta el 3,5% de la población puede ser portador; actualmente en los países donde no se dan casos es extremadamente raro el aislamiento del microorganismo en personas sanas. El ganado bovino es el reservorio más común de *C. ulcerans*, aunque en los últimos años se ha identificado un aumento de casos asociados a contacto con animales domésticos especialmente, gatos y perros. Se han identificado animales portadores asintomáticos de *C. ulcerans*.

### Modo de transmisión

El principal modo de transmisión de *C. diphtheriae* es persona a persona mediante gotas de pequeño tamaño desde una persona con difteria respiratoria o mediante contacto físico estrecho con un caso o con un portador sin síntomas. En raras ocasiones se transmite por contacto con lesiones u objetos contaminados con secreciones de un caso. Otros modos de transmisión son el contacto directo con lesiones cutáneas.

La transmisión de *C. ulcerans* es mayoritariamente zoonótica mediante el contacto con animales y también se ha asociado al consumo de leche cruda y productos lácteos no pasteurizados. La transmisión persona a persona es excepcional.

La difteria respiratoria es contagiosa desde 7 días antes del inicio de síntomas. Los casos no tratados son infecciosos durante 2-3 semanas y si se cronifica el estado de portador, pueden diseminar microorganismos durante 6 meses o más a través de las secreciones faríngeas. El tratamiento apropiado con antibióticos acaba rápidamente con la eliminación de los microorganismos.

La difteria se considera transmisible hasta haber completado el tratamiento antibiótico y que se obtengan dos cultivos negativos consecutivos con 24 horas de diferencia, con la primera muestra recogida 24 horas después de completar el tratamiento.

### **Periodo de incubación**

Generalmente entre 2 y 5 días, aunque puede extenderse hasta 10 días.

### **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. Se han observado poblaciones con mayor riesgo como son los adultos mayores, las personas sin hogar y las poblaciones migrantes. 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 ello 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. Los títulos de 1 UI/ml o superiores se asocian con protección a largo plazo, aunque el nivel de antitoxina que proporciona protección completa puede variar entre personas y no está claramente definido.

## **VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD**

### **Objetivos**

1. Identificar y controlar a tiempo cualquier posible transmisión de difteria en el territorio.
2. Conocer el patrón epidemiológico de presentación de la enfermedad en la población y los principales factores de riesgo asociados a su aparición.
3. Detectar cambios en la presentación de la enfermedad a lo largo del tiempo o en su distribución geográfica.
4. Realizar el estudio epidemiológico a partir de la información de vigilancia, incluidos los portadores asintomáticos. Garantizar la calidad de los datos para orientar la prevención y el control.
5. Contribuir a la evaluación y el seguimiento de los programas de prevención y control y difundir sus resultados.

## Definición de caso

### Criterio clínico

Cualquier persona con alguna de las siguientes formas clínicas:

- **Difteria respiratoria clásica:** enfermedad del tracto respiratorio superior con laringitis o nasofaringitis o amigdalitis CON una membrana o pseudomembrana.
- **Difteria respiratoria leve:** enfermedad del tracto respiratorio superior con laringitis o nasofaringitis o amigdalitis SIN 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 de laboratorio

- Aislamiento en una muestra clínica de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* productora de toxina.
- Para poder clasificar una cepa de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* como **productora de toxina** hay que realizar:
  - **Amplificación del gen tox por PCR:** en los casos en los que se detecte el gen tox, se considerarán como probablemente toxigénicos hasta su confirmación mediante un método fenotípico que nos confirme la expresión de la toxina. En el contexto de brote, cuando ya hay una confirmación de producción de la toxina, se puede considerar que un nuevo aislamiento con vínculo epidemiológico será toxigénico si la PCR para el gen tox es positiva.
  - **Test de Elek** o prueba de inmunoprecipitación, es el método de referencia actual para confirmar la producción de toxina. Debido a la dificultad de adquisición de la antitoxina y de los medios requeridos, solo se realiza en algunos laboratorios de referencia.

Para el estudio de los casos en el laboratorio, se recogerán muestras de exudado faríngeo y nasofaríngeo, muestras de las membranas si las hubiere y de las lesiones si se sospecha difteria cutánea; (Anexo II). Las muestras se enviarán al Laboratorio de Referencia.

Se han identificado un importante número de cepas de *C. diphtheriae*, con sensibilidad con exposición incrementada a la penicilina. Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad antimicrobiana en todos los aislados de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*, investigando, como mínimo, la sensibilidad a la penicilina y a macrólidos (eritromicina y/o azitromicina).

Si se detecta sensibilidad con exposición incrementada a la penicilina o a macrólidos, se recomienda realizar pruebas de sensibilidad a otros antimicrobianos como amoxicilina, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas (ciprofloxacino). (Ver encuesta epidemiológica Anexo I).

### Criterio epidemiológico

Cuando existe al menos uno de los siguientes vínculos epidemiológicos:

- Transmisión persona a persona.
- Transmisión animal-humano.

## Clasificación de los casos

**Caso sospechoso:** persona que cumple los criterios clínicos de difteria respiratoria clásica.

**Caso probable:** persona que cumple los criterios clínicos de difteria (difteria respiratoria clásica, difteria respiratoria leve, cutánea o de otras localizaciones) y tiene vínculo epidemiológico con un caso confirmado o que tienen un vínculo con transmisión desde un animal a un humano.

**Caso confirmado:** persona que cumple el criterio de laboratorio y al menos una de las formas clínicas.

## Otras definiciones de interés en Epidemiología

**Portador asintomático de cepa toxigénica:** confirmación de laboratorio de resultado positivo para una cepa toxigénica en una muestra de cualquier sitio anatómico.

**Contacto:** se define como cualquier persona que al menos en los 7 días precedentes al inicio de síntomas en el caso, haya estado en contacto próximo con un caso confirmado o probable de difteria causado por una cepa toxigénica de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* o con un portador asintomático.

Dada la situación epidemiológica de la difteria en nuestro país, se deben buscar los contactos de cualquier caso en el que se haya identificado una cepa de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* mientras que se está investigando la toxicidad de la cepa en el laboratorio.

Los contactos de los casos producidos por cepas no toxigénicas, incluidas las cepas NTTB de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* no se consideran en riesgo.

**Clasificación de los contactos:** teniendo en cuenta que es necesario un contacto estrecho y prolongado para la transmisión de la enfermedad se considerará la siguiente clasificación de contactos:

- **Alto riesgo**
  - Convivientes en el mismo domicilio.
  - Contactos íntimos/sexuales.
  - Personal sanitario que haya realizado maniobras de resucitación u otras maniobras; personal sanitario que haya manipulado lesiones de difteria cutánea sin el equipo de protección adecuado (incluyendo mascarilla por la posibilidad de que el caso sea portador faríngeo de la bacteria).
- **Riesgo moderado**
  - Miembros de la familia, amigos, parientes y cuidadores que visiten el domicilio regularmente.
  - Personal sanitario que haya estado en contacto con el caso sin el equipo de protección adecuado.
  - Compañeros de la misma clase en el colegio o personas que comparten el mismo despacho en el trabajo.
  - Personas con las que se comparte medio de transporte colectivo: el riesgo de transmisión de la difteria en una aeronave es muy bajo por lo que **no se recomienda el estudio de contactos**. Asimismo, el contacto con un caso de difteria en un medio de transporte público conlleva muy bajo riesgo.

**Exposición ocupacional:** cualquier contacto sin protección, incluso con piel intacta, exposición percutánea o mucocutánea a sangre, fluidos corporales, secreciones o excreciones, de un caso sospechoso o confirmado de difteria, o exposición sin protección a equipos o superficies contaminados que pueda resultar o estar relacionada con el desempeño de las funciones de un trabajador.

### Definición de brote

La aparición de dos o más casos de difteria asociados epidemiológica y/o molecularmente.

## MODO DE VIGILANCIA

Dada la situación epidemiológica de la enfermedad, en nuestro país la aparición de un solo caso de difteria respiratoria clásica o de difteria respiratoria leve se considerará alerta a efectos de investigación e intervención. La declaración de alerta requiere instaurar inmediatamente medidas de control tales como, aislamiento y tratamiento del caso y realización del estudio de contactos (toma de muestras, vacunación y administración de profilaxis).

El servicio de Vigilancia Epidemiológica de la C.A. informará de forma urgente los casos sospechosos, probables y confirmados de difteria respiratoria clásica, los casos probables y confirmados de difteria respiratoria leve y los casos confirmados de difteria cutánea o de difteria de otras localizaciones al CCAES y al CNE. El CCAES valorará su notificación a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través del Reglamento Sanitario Internacional y al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de la Unión Europea.

Tan pronto como se disponga de información del caso se hará la notificación electrónica de acuerdo con las especificaciones (metadatos) acordadas para estandarizar y normalizar la información. La información del caso podrá actualizarse cuando se precise y se hará una consolidación anual. El Anexo I de este protocolo incluye la encuesta epidemiológica de caso que recoge la información relevante en la vigilancia de esta enfermedad.

La ficha epidemiológica de caso de difteria contiene campos que permiten notificar un caso esporádico o un caso perteneciente a un brote. Completar la información de las variables relativas al brote: área geográfica, identificador y ámbito en el que ocurre la transmisión, sustituye a la notificación específica de brote. La actualización de la información de los casos de difteria permitirá conocer la evolución del brote. **Un brote de difteria** se considerará cerrado cuando no se hayan notificado casos nuevos en tres periodos de incubación (30 días) desde la fecha de inicio del último caso declarado (incluidos los portadores asintomáticos).

No se notificarán los aislamientos de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* no productores de toxina.

## MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

### Medidas preventivas

Debido a la situación epidemiológica de esta enfermedad es difícil mantener la sospecha clínica, 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 difteria, hace recomendable extremar las medidas de alerta temprana. Se debe realizar el seguimiento de los casos con clínica sospechosa, vacunación incompleta, antecedentes de viajes a zonas endémicas o antecedentes de contactos con personas procedentes de zonas donde la difteria es endémica. 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 casos con tratamiento inmunosupresor). Hay que investigar el antecedente de contacto con animales, incluidos perros y gatos domésticos.

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

### 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 la 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; se ha demostrado que la vacunación con 3 o más dosis tiene una efectividad del 87% para prevenir la enfermedad clínica (de hasta el 99% con 5 dosis) y de un 81% para la enfermedad grave. Aunque la vacunación no elimina el estado de portador, reduce la transmisión hasta un 60% en los brotes.

La vacunación con tres o más dosis induce títulos protectores de anticuerpos en el 95,5% de las personas vacunadas y en el 98,4% de las que han recibido cinco dosis. La administración de dosis de recuerdo tras la primovacuna produce una respuesta inmune secundaria que asegura protección individual, aunque haya transcurrido un largo periodo de tiempo desde la primovacuna.

Incluso en países con altas coberturas de vacunación infantil, la difteria podría reaparecer debido a fallos en la vacunación en la población infantil, a la pérdida de inmunidad que se observa en los adultos o a la llegada de personas migrantes desde zonas donde la difteria es endémica. 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.

El calendario común de vacunación recomienda la vacunación sistemática con vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina de alta carga (DTPa) a los 2, 4 y 11 meses y a los 6 años; y una dosis con vacuna frente a tétanos y difteria de baja carga (Td) a los 14 años.

A continuación, se detallan distintas situaciones relevantes para la vacunación:

**En embarazadas** se recomienda la vacunación frente a tosferina junto con tétanos y difteria de baja carga (dTpa), para una adecuada protección de los lactantes en los primeros meses de vida, a partir de la semana 27 de gestación, aunque preferentemente en las semanas 27 o 28.

**En personas con 65 y más años** se recomienda una dosis de vacuna frente a tétanos y difteria de baja carga (Td) siempre que hayan recibido 5 dosis en la infancia y adolescencia. Si no se han recibido las 5 dosis se vacunará con vacuna Td hasta completarlo.

Además, se recomienda una dosis de vacuna dTpa en casos adultos trasplantados de órgano sólido o en espera de trasplante y en aquellos con cáncer y hemopatías malignas. En población infantil, con estas condiciones de riesgo, se recomienda completar la pauta según calendario y una dosis adicional en caso de pauta completa. En trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se recomienda una pauta con 4 dosis de DTPa.

En el **personal sanitario** se verificará que hayan recibido al menos 5 dosis de vacuna frente a tétanos y difteria y en caso de que no sea así se completará la vacunación. Para el personal sanitario que trabaja en áreas de pediatría, obstetricia y sus áreas de urgencias se recomienda administrar la vacuna dTpa (difteria-tétanos-pertusis). Para los demás profesionales que no trabajan en las áreas mencionadas se recomienda administrar la vacuna Td (difteria-tetanos) en el caso de que no tengan la pauta completa.

**En personas de cualquier edad con vacunación incompleta frente a difteria completarán la pauta siguiendo el calendario acelerado de vacunaciones.**

**En los viajes internacionales** se recomienda tener actualizada la vacuna Td, según su edad y antecedentes de vacunación, siguiendo lo recomendado en el calendario de vacunación para toda la vida. En viajes a zonas endémicas o con brotes de difteria, tras realizar una evaluación individual del riesgo según el tipo de viaje y actividad a realizar (p.ej. cooperantes, vivir o trabajar con población local), se recomienda la administración de Td si la persona que viaja no ha recibido ninguna dosis en los últimos 10 años.

### Medidas de control ante un caso y sus contactos

Las medidas de control deben establecerse de forma rápida sobre el caso –**confirmado, probable o sospechoso**– y sobre sus contactos con objeto de detener la transmisión. Las medidas de control establecidas se suspenderán si se descarta la toxigenicidad de la cepa. La transmisibilidad de la difteria cutánea es baja.

### Actuación recomendada en los casos

#### - Medidas de aislamiento

##### En un caso no hospitalizado:

- **Difteria respiratoria/portador asintomático:** Se recomienda restringir el contacto con otras personas **durante el periodo de transmisibilidad** (la difteria se considera transmisible hasta haber completado el tratamiento antibiótico y **que se obtengan dos cultivos negativos consecutivos con 24 horas de diferencia, con la primera muestra recogida 24 horas después de completar el tratamiento**). Siempre hay que establecer

las **precauciones basadas en la transmisión por gotas** (tales como utilizar mascarilla, desechar inmediatamente los pañuelos usados, toser o estornudar en el interior del codo si no se dispone de pañuelos desechables y lavarse las manos con frecuencia con agua y jabón o, en su defecto, con desinfectante para las manos a base de alcohol).

- Difteria cutánea: Hay que establecer las **precauciones basadas en la transmisión de contacto durante el periodo de transmisibilidad** (si solo hay lesión cutánea y se ha descartado que la persona sea portadora de cepa toxigénica en muestra de exudado faríngeo o nasofaríngeo, no es preciso restringir el contacto con otras personas, siempre que las precauciones basadas en la transmisión por contacto se establezcan adecuadamente).

**En un caso hospitalizado:**

- Difteria respiratoria: se aplicarán **precauciones basadas en la transmisión por gotas**. Las precauciones se podrán retirar una vez se haya completado el tratamiento antibiótico y se obtengan dos cultivos negativos consecutivos de la nariz y la garganta tomados con 24 horas de diferencia, con la primera muestra recogida 24 horas después de completar el tratamiento.
  - Difteria cutánea: se aplicarán **precauciones basadas en la transmisión por contacto**. En las difterias cutáneas se tomará, cuanto antes, también muestra respiratoria. Las precauciones se podrán retirar una vez se haya completado el tratamiento antibiótico y se obtengan dos cultivos consecutivos negativos de las lesiones cutáneas con 24 horas de diferencia, con la primera muestra recogida 24 horas después de completar el tratamiento.
- **Recogida de muestras clínicas**: para el estudio de los casos en el laboratorio. En difteria respiratoria se deben recoger muestras de exudado faríngeo y nasofaríngeo. Si se sospecha difteria cutánea se deben tomar muestras de cualquier herida o lesión cutánea. Idealmente, las muestras deben recogerse al inicio de los síntomas y antes de administrar terapia antimicrobiana o antitoxina. En las sospechas de difterias cutáneas se tomarán también muestras respiratorias. Todas las muestras deben ser transportadas al laboratorio inmediatamente después de su recolección o si se espera un retraso en el transporte, deben mantenerse a una temperatura de 4 a 8°C. Se deben recoger siempre muestras de dos sitios diferentes y, además, para mejorar la rentabilidad, se recogerán dos hisopos de cada sitio. Los hisopos se colocarán en un medio de transporte semisólido rutinario (ej. Amies o Cary Blair).
- Administración de **antitoxina diftérica**: el éxito del tratamiento de un caso sospechoso de **difteria respiratoria** depende de la administración rápida de la antitoxina diftérica. En la difteria cutánea se podrá valorar la administración de antitoxina en determinadas situaciones a juicio del personal clínico responsable.
- 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.

En las situaciones en las que se considere necesario administrar antitoxina diftérica las autoridades sanitarias de la C.A. deben avisar al CCAES y se procederá de acuerdo al Protocolo de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para el suministro de Antitoxina Diftérica.

- El **tratamiento antibiótico** es necesario para eliminar el microorganismo, detener la producción de toxina y reducir la transmisión, pero no sustituye a la antitoxina.
- **Vacunación:** padecer la enfermedad no confiere necesariamente inmunidad natural. Los casos diagnosticados de difteria deberán vacunarse cuando estén estables; dependiendo de su estado de vacunación se iniciará o se completará pauta de vacunación frente a difteria siguiendo el calendario vigente.  
Cuando se identifica un caso de difteria con antecedentes de viaje en un medio de transporte durante su período de transmisibilidad, se valorará la necesidad de llevar a cabo una evaluación del riesgo y se seguirán los procedimientos establecidos para la búsqueda de contactos en las guías nacionales e internacionales.
- Los cadáveres de personas fallecidas por difteria respiratoria se clasifican como grupo I y, de manera general, no se podrán someter a ningún tipo de práctica higiénico-sanitaria. En caso de que se hicieran, deberá realizarlas personal debidamente cualificado. Los cadáveres se deberán introducir en un féretro para situaciones especiales que será estanco y permanecerá sellado. No se podrán trasladar excepto si se precisa realizar pruebas diagnósticas o de confirmación, en cuyo caso, el traslado se hará conforme a la normativa vigente. Como norma general, el cadáver será inhumado o incinerado de manera inmediata en el cementerio o crematorio más próximo a la localidad donde se produjo su fallecimiento. ([https://www.sanidad.gob.es/areas/sanidadExterior/controlHS/docs/GUIA\\_CONSENSO\\_SANIDAD\\_MORTUORIA\\_julio2025.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/sanidadExterior/controlHS/docs/GUIA_CONSENSO_SANIDAD_MORTUORIA_julio2025.pdf)).

#### **Actuación recomendada en los contactos de un caso de difteria**

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 los contactos. La investigación de contactos diferentes a los arriba descritos no es útil y no está indicada. A continuación, se detallan las actuaciones:

- **Búsqueda activa de contactos:** cuando se identifica 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 establecerse mientras se investiga la toxigenicidad de la cepa.
- **Comunicación:** en todo momento se debe tener en cuenta la información que se da a los casos

y sus contactos, hablar de forma clara, tener interlocutores clave que transmitan la información, explicar a los familiares del caso, los profesores/directores/padres de familia, profesionales sanitarios u de otros ámbitos donde se vea la necesidad de hacer estudio de contactos.

- **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 nasofaríngeo y faríngeo, así como muestras de cualquier herida o lesión en la piel. Se recogerán dos hisopos por sitio de muestra.
- **Vigilancia activa de los contactos** definidos anteriormente. Se realizará al menos durante los 10 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.
- En los contactos que son profesionales sanitarios además de las actuaciones anteriores se recomendará **el uso de mascarilla quirúrgica.**
- Respecto a los **profesionales sanitarios** que presenten síntomas o signos de infección deben ser excluidos de las tareas laborales y valorados clínicamente para el diagnóstico y tratamiento. Aquellos que tengan una infección confirmada por difteria deben permanecer aislados hasta la eliminación del microorganismo, es decir, hasta que se obtengan dos cultivos negativos consecutivos con 24 horas de diferencia, con la primera muestra recogida 24 horas después de completar el tratamiento antibiótico.
- **Vacunación:** aunque la vacunación no elimina el estado de portador, reduce la transmisión hasta un 60% en los brotes. Todos los contactos recibirán inmediatamente una dosis de toxoide diftérico a menos que hubieran recibido una dosis en los 12 meses previos. Se completará la pauta de vacunación en aquellos contactos que previamente no estuvieran vacunados o que tengan una pauta de vacunación incompleta
- **Administración de profilaxis antibiótica:** después de que se les haya tomado muestras de exudado faríngeo y nasofaríngeo, los contactos de un caso probable o confirmado de difteria deben recibir quimioprofilaxis con antibióticos. El objetivo de la quimioprofilaxis es tratar la enfermedad en los contactos que potencialmente pudieran haber infectado y tratar a los portadores reduciendo el riesgo de transmisión a otros contactos susceptibles. Según la gravedad clínica del caso y las características de los contactos se podrá iniciar la quimioprofilaxis mientras se investiga la toxicidad de la cepa. Los antibióticos de primera elección son los macrólidos. Si en el **estudio de las resistencias** en el laboratorio la cepa presenta sensibilidad con exposición incrementada a los antibióticos clásicos se instaurará la profilaxis con los antibióticos a los que muestre sensibilidad.

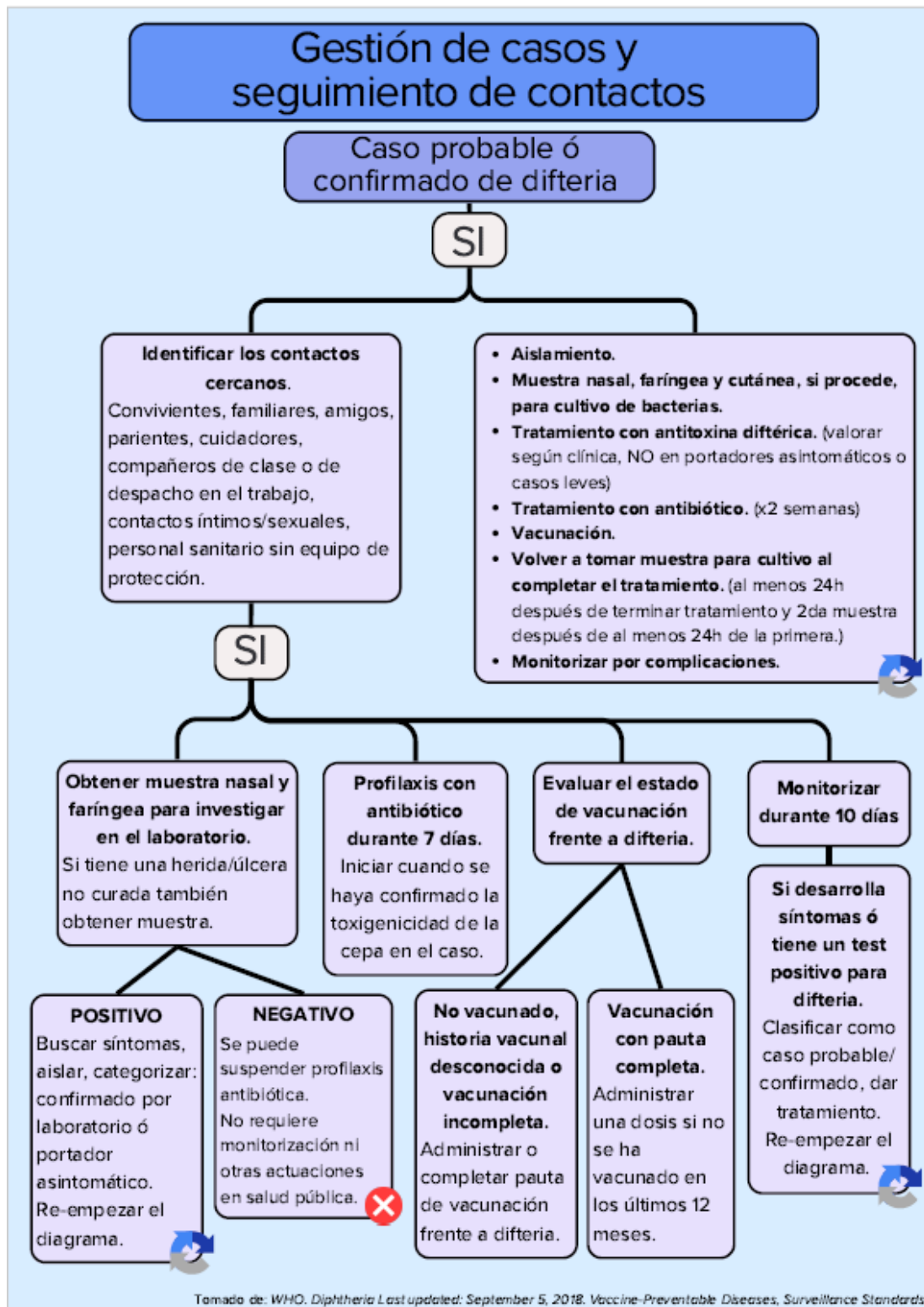
**Profilaxis antibiótica para contactos estrechos de casos (confirmados/probables) de difteria y**

contactos de portadores asintomáticos				
	Eritromicina	Azitromicina	Claritromicina	Penicilina benzatina IM
<b>Neonatos</b>	10-15 mg/kg 4 veces al día durante 7 días.			
<b>Personas entre 1 mes y 11 años</b>	10-15 mg/kg cuatro veces al día, máximo por dosis 500 mg, durante 7 días.	12 mg/kg una vez al día, máximo por dosis 500 mg, durante 6 días.	7,5 mg/kg dos veces al día, máximo por dosis 500 mg, durante 7 días.	Menores de 6 años y/o con peso menor de 30kg: 600.000 UI en una dosis única.
<b>Mayores de 12 años y adultos</b>	500 mg cuatro veces al día durante 7 días.	500 mg una vez al día durante 6 días.	500 mg dos veces al día durante 7 días.	Adultos y menores 6 años y/o con un peso mayor de 30 kg: 1.200.000 UI en una sola dosis.
<b>Adaptado de:</b> UK Health Security Agency. Public health control and management of diphtheria in England, 2024 guidelines [Internet]. 2024. Disponible en: <a href="https://assets.publishing.service.gov.uk/media/66eaf166ba4b4b3f945016c0/20240905_diphtheria-guidelines.pdf">https://assets.publishing.service.gov.uk/media/66eaf166ba4b4b3f945016c0/20240905_diphtheria-guidelines.pdf</a>				

Atendiendo a la ficha técnica, en eritromicina aparece la indicación de profilaxis de la difteria. Sin embargo, en la ficha técnica de azitromicina y claritromicina no se incluye la indicación de profilaxis de difteria, aunque sí el tratamiento.

Embarazo: eritromicina es el antibiótico de elección en embarazada; ninguno de los 4 fármacos está autorizados en el embarazo, siempre hay que valorar beneficio riesgo. Todos se excretan por leche materna.

- **Resultados de laboratorio:** aquellos contactos que resulten portadores de una cepa toxigénica deben aislarse y tratarse igual que los casos. Se tomarán las siguientes medidas:
  - Las personas portadoras deben evitar el contacto con personas no vacunadas adecuadamente.
  - Las personas portadoras que en su trabajo manipulen alimentos (producción de leche y otros productos lácteos en el caso de *C. ulcerans*) o que puedan estar en contacto con personas no inmunizadas (personas con trabajo social o sanitario) deben de ser excluidos de sus tareas hasta que se confirme que ya no son portadores.
  - Identificar los contactos estrechos de portadores y adoptar las mismas medidas de prevención que con los contactos de un caso.
  - Repetir el cultivo: se recogerán muestras de exudado nasofaríngeo 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 entre sí. Las personas que continúen con cultivo positivo deberán recibir un tratamiento adicional de 10 días con eritromicina oral o con el antibiótico al que se ha demostrado susceptibilidad en el estudio de laboratorio y enviar posteriormente muestras para un nuevo cultivo.
- Ante las **infecciones causadas por cepas toxigénicas de *C. ulcerans*** además hay que buscar posibles fuentes de infección: investigar antecedentes de contacto con animales y de consumo de leche cruda y productos lácteos sin pasteurizar. Si se sospechara transmisión desde animales, habría que consultar con los servicios veterinarios de Sanidad Animal.



A efectos operativos, el término muestra nasal debe entenderse como muestra nasofaríngea.

#### Medidas ante un brote

Quando 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, particularmente en las personas procedentes de zonas endémicas para difteria y en personas que tienen contacto con estos grupos.
- Diagnóstico, investigación de la sensibilidad a antibióticos 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 fijados para este programa de vacunación en España: al menos 95% de coberturas de primovacunación.
- En caso de brote, se valorará el estado de vacunación de los contactos y poblaciones de mayor riesgo y se administrará una dosis, salvo que la última dosis de vacuna se hubiera administrado en el último año.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 19th Edition. American Public Health Association 2022.
2. Centro Nacional de Epidemiología CNE. Difteria. Enfermedades A-Z. Disponible en: <https://cne.isciii.es/es/servicios/enfermedades-transmisibles/enfermedades-a-z/difteria>
3. Centro Nacional de Microbiología. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Situación de la difteria en España. Características microbiológicas, clínicas y epidemiológicas de las cepas de *C. diphtheriae*, *C. belfantii*, *C. rouxii* y *C. ulcerans* identificadas en España, 2014-2020. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, octubre 2021. <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=28/02/2022-6d51c722cf>
4. Hoefler A, Pampaka D, Herrera-León S, Peiró S, Varona S, López-Perea N, Masa-Calles J, Herrera-León L. Molecular and Epidemiological Characterization of Toxigenic and Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium belfantii*, *Corynebacterium rouxii*, and *Corynebacterium ulcerans* Isolates Identified in Spain from 2014 to 2019. J Clin Microbiol. 2021;59(3) 1-15.
5. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. 2º Estudio de seroprevalencia en España. Año 2020. Disponible en : [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/EstudioSeroprevalencia\\_EnfermedadesInmunoprevenibles.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/EstudioSeroprevalencia_EnfermedadesInmunoprevenibles.pdf)
6. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones Calendario Acelerado de Vacunaciones, julio 2023 (Actualizado en enero 2025). Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/Calendario\\_Acelerado\\_Vacunaciones.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario/docs/Calendario_Acelerado_Vacunaciones.pdf)
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe 2023 agosto. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-diphtheria-cases-europe>
8. UK Health Security Agency. Public health control and management of diphtheria in England 2024 guidelines. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/66eaf166ba4b4b3f945016c0/20240905\\_diphtheria-guidelines.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/66eaf166ba4b4b3f945016c0/20240905_diphtheria-guidelines.pdf)
9. Clinical management of diphtheria: guideline, 2 February 2024. Geneva: World Health Organization; 2024 (WHO/DIPH/Clinical/2024.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-DIPH-Clinical-2024.1>
10. Hoefler A, Herrera-León S, Domínguez L, Gavín MO, Romero B, Piedra XBA, Calzada CS, Uría González MJ, Herrera-León L; Case Study Investigation Group. Zoonotic Transmission of Diphtheria from Domestic Animal Reservoir, Spain. Emerg Infect Dis. 2022 Jun;28(6):1257-1260.
11. Jané M, Vidal MJ, Camps N, Campins M, Martínez A, Balcells J, Martín-Gómez MT, Bassets G, Herrera-León S, Foguet A, Maresma M, Follia N, Uriona S, Pumarola T. A case of respiratory toxigenic diphtheria: contact tracing results and considerations following a 30-year disease-free interval, Catalonia, Spain, 2015. Euro Surveill. 2018 Mar;23(13):17-00183. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.13.17-00183
12. Grupo de trabajo recomendaciones Td 2017. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017. [https://internacional.isciii.es/documents/d/cne/recomendacion\\_td-pdf](https://internacional.isciii.es/documents/d/cne/recomendacion_td-pdf)
13. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization 25 - 27 April 2017. Disponible en [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2017/sage-meeting-of-april-2017/main-docs/final\\_agenda\\_sage\\_april\\_2017.pdf?sfvrsn=f106e184\\_3](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2017/sage-meeting-of-april-2017/main-docs/final_agenda_sage_april_2017.pdf?sfvrsn=f106e184_3)
14. Wagner KS, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Kuprevičiene N, Paberza R, Lucenko I, Jöks U, Akbaş E, Alexandrou-Athanassoulis H, Detcheva A, Vuopio J, von Hunolstein C, Murphy PG, Andrews N; Members of the Diphtheria Surveillance Network; Efstratiou A. Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and

- Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multicentre European study. Clin Microbiol Infect. 2011 Apr;17(4):519-25.
15. UKHSA. Guidance Diphtheria: the green book, chapter 15. 2013. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-the-green-book-chapter-15>
  16. UKSA. Public health control and management of diphtheria in England. 2021.4 Guidelines Public health control and management of diphtheria
  17. SAMPSPGS. Guía de aislamientos para la prevención de las enfermedades transmisibles en el hospital mayo del 2022. Disponible en: <https://www.sociedadandaluzapreventiva.com/wp-content/uploads/Guia-de-aislamientos-para-la-prevencion-de-las-enfermedades-transmisibles-en-el-hospital.pdf>
  18. Urwyler P, Goldenberger D, Grosheintz K, Tarnutzer R, Markstein M, Sucker C, et al. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* Infections in Low-Risk Patients, Switzerland, 2023. Emerg Infect Dis 2025;31(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid3101.241138>
  19. Organización Mundial de la Salud. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la difteria en situaciones de brotes epidémicos, 26 de enero de 2024. WHO-Diph-Laboratory-2024.1-spa.pdf
  20. World Health Organization. Operational guide. Infection prevention and control and water, sanitation and hygiene measures for diphtheria in health-care settings Disponible en: Publication Item
  21. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Programas de Vigilancia Microbiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2021. Disponible en: <https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/b559792d-6b4b-4f43-9a17-7e53247ec0c7/content>
  22. Organización Mundial de la Salud. Diphtheria. Vaccine-Preventable Diseases, Surveillance Standards 2018. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd\\_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-04-diphtheria-r2.pdf?sfvrsn=3840f49a\\_10&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-04-diphtheria-r2.pdf?sfvrsn=3840f49a_10&download=true)
  23. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en trabajadores sanitarios. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/docs/Vacunacion\\_sanitarios.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/docs/Vacunacion_sanitarios.pdf)
  24. World Health Organization Diphtheria, 2018. Vaccine-Preventable Diseases, Surveillance Standards 2018.
  25. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Azitromicina, 500 mg. 2023. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65600/FichaTecnica\\_65600.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65600/FichaTecnica_65600.html)
  26. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Claritromicina, 500 mg Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67639/FichaTecnica\\_67639.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67639/FichaTecnica_67639.html)
  27. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Eritromicina, 500 mg .. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39690/FT\\_39690.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39690/FT_39690.html)
  28. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf)
  29. Ministerio de Sanidad. Objetivos de los Programas de Vacunación, año 2023. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/coberturas/docs/Objetivos\\_vacunacion\\_2025.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/coberturas/docs/Objetivos_vacunacion_2025.pdf)
  30. Patel T, Anwar T, Mavrogiorgou E, Utjesanovic N, Aryee A, Litt DJ, D'Aeth JC, Primus C, Das S, Karogiannis N, Paranthaman K, Amirthalingam G, Cordery R. Fulminant infective endocarditis with toxin-negative *Corynebacterium diphtheriae* in people with substance use experiencing homelessness, England, 2024 to 2025. Euro Surveill. 2025 Apr;30(13):2500148. DOI: 10.2807/1560-

7917.ES.2025.30.13.2500148

31. Hoefler A, Seth-Smith H, Palma F, Schindler S, Freschi L, Dangel A, Berger A, D'Aeth J, Cordery R, Delgado-Rodriguez E, Gruner E, Flury D, Hinic V, Kofler J, Lienhard R, Mariman R, Nolte O, Schibli A, Toubiana J, Traugott M, Jacquinet S, Indra A, Fry NK, Palm D, Sing A, Brisse S, Egli A; 2022 European Diphtheria Consortium. *Corynebacterium diphtheriae* Outbreak in Migrant Populations in Europe. N Engl J Med. 2025 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa2311981. Online ahead of print. PMID: 40466062
32. ECDC. Risk assessment guidelines for infectious diseases transmitted on aircraft. Technical Report. 2009. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0906\\_TER\\_Risk\\_Assessment\\_Guidelines\\_for\\_Infectious\\_Diseases\\_Transmitted\\_on\\_Aircraft.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0906_TER_Risk_Assessment_Guidelines_for_Infectious_Diseases_Transmitted_on_Aircraft.pdf)Torres-Jiménez IA, Herrera-
33. Torres-Jiménez I, Herrera-León S, Herrera-León L, Masa-Calles J. Vigilancia de difteria. Casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) España 2014–2024. Boletín Epidemiológico Semanal. 2025;33(2):23-33. doi: 10.4321/ s2173-92772025000200004

## ANEXO I. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE DIFTERIA

### DATOS DE LA DECLARACIÓN

C.A. declarante: .....

Identificación del caso para el declarante: .....

Fecha de la primera declaración del caso<sup>1</sup>: ..... / ..... / .....

### DATOS DEL CASO

Fecha de nacimiento: ..... / ..... / .....

Edad en años: ..... Edad en meses en menores de 2 años: .....

Sexo al nacimiento:  Hombre  Mujer  Intersexual  Desconocido

Sexo administrativo:  Hombre  Mujer  No determinado  Desconocido

Lugar de residencia del caso:

País de residencia: .....

C.A. de residencia: .....

Provincia de residencia: .....

Municipio de residencia: .....

Código postal de residencia: .....

País de nacimiento: .....

Año de llegada a España: .....

### DATOS DE LA ENFERMEDAD

Fecha del caso<sup>2</sup>: ..... / ..... / ..... Fecha de inicio de síntomas: ..... / ..... / .....

Localización fundamental (marcar una de las siguientes opciones):

Cutánea

Nasal

Conjuntival

Genital

Respiratoria clásica CON membrana  Respiratoria y Cutánea

Respiratoria SIN membrana

Complicaciones:  Sí  No  Desconocido

Señalar las complicaciones (marcar las que correspondan):

Cardíacas

Neurológicas

Tratamiento específico (marcar las opciones que correspondan)

Antibiótico

Antitoxina

Tratamiento anterior a la toma de muestra:  Sí  No  Desconocido

Administración de una dosis de vacuna con toxoide diftérico:  Sí  No  Desconocido

**Hospitalización<sup>3</sup>:**  Sí  No  Desconocido

**Fecha de hospitalización:** ..... / ..... / .....

**Fecha de alta:** ..... / ..... / .....

**Defunción causada por la enfermedad:**  Sí  No  Desconocido

**Fecha de defunción:** ..... / ..... / .....

#### DATOS DEL LABORATORIO

**Fecha de toma de la primera muestra positiva para difteria:** ..... / ..... / .....

**Fecha de diagnóstico:** ..... / ..... / .....

**Agente causal<sup>4</sup>:**

- Corynebacterium diphtheriae* biotipo intermedius
- Corynebacterium diphtheriae* biotipo gravis
- Corynebacterium diphtheriae* biotipo mitis
- Corynebacterium diphtheriae* sin biotipo
- Corynebacterium ulcerans*
- Corynebacterium pseudotuberculosis*

**Secuenciotipo (NUM)<sup>5</sup>** (Tipo de secuencia de difteria. Obtenido mediante tipificación de secuencia multilocus (MLST) o tipificación de secuencia multilocus del genoma central (cgMLST): .....

**WGS Whole genome sequencing<sup>6</sup>** (información de si se ha realizado en las muestras del caso):

Sí  No  Desconocido

**WGS Identificador (texto)<sup>7</sup>** Identificador único para vincular cada registro con datos de secuenciación previamente compartidos en EpiPulse, SFTP o mediante comunicación directa con ECDC.....

**Número de subida (texto)<sup>8</sup>** de la secuencia a un repositorio público de secuencias: .....

**Muestra** (marcar las muestras en las que el resultado sea positivo)

- Exudado faríngeo
- Exudado nasofaríngeo
- Lesión cutánea
- Membrana

**Prueba** (marcar las que tengan resultado positivo):

- Cultivo microbiológico
- Detección de ácido nucleico (PCR)
- Detección de toxina
- Test de Elek

**Resultados de pruebas de sensibilidad antimicrobiana<sup>9</sup>:**  Si  No  Desconocido

	S	I	R	CMI (mg/L)	Halo (mm)
Penicilina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....	.....
Meropenem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....	.....
Eritromicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....	.....
Clindamicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....	.....
Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....	.....
Cotrimoxazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....	.....
Rifampicina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....	.....
Tetraciclina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....	.....
Linezolid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....	.....

*S: Sensible con régimen de dosificación estándar*

*R: Resistente*

*I: Sensible con exposición aumentada al antibiótico*

*CMI: Concentración mínima inhibitoria*

**Envío de muestra al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR):**  Si  No  Desconocido

Identificación de muestra del declarante al LNR:.....

Identificación de muestra en el LNR: .....

### DATOS DEL RIESGO

**Lugar de exposición del caso: 1 a 7 días previos al inicio de los síntomas en difteria respiratoria:**

En la C.A. de residencia<sup>10</sup>

En una C.A. distinta de la de residencia<sup>11</sup>

En un país distinto de España<sup>12</sup>

**País de la exposición del caso<sup>13</sup>:** .....

**C.A. de la exposición del caso<sup>13</sup>:** .....

**Provincia de la exposición del caso<sup>13</sup>:** .....

**Municipio de la exposición del caso<sup>13</sup>:** .....

**Fecha de ida:** ..... / ..... / .....

**Fecha de vuelta:** ..... / ..... / .....

**Exposición** (marcar una de las siguientes opciones):

Contacto con un enfermo o infectado (portador)

Contacto con persona procedente de zona endémica

Contacto con animal, tejidos de animales, o derivados

**Tipo de animal** (marcar una de las siguientes opciones):

- Gato  Animal de granja  
 Perro  Animal salvaje

**Ámbito de transmisión** (marcar una de las siguientes opciones):

- Hogar/Familia  Universidad  
 Escuela (infantil/primaria/secundaria)  Centro sanitario  
 Centro Recepción Migrantes  Desconocido

**Investigación de contactos:**  Si  No  Desconocido

**DATOS DE VACUNACIÓN**

**Vacunación documentada:**  Si  No  Desconocido

**Número de dosis:** ..... **Fecha de última dosis recibida:** ..... / ..... / .....

**CATEGORIZACIÓN DEL CASO**

**Criterios de clasificación de caso:**

Criterio clínico<sup>14</sup>:  Sí  No  Desconocido

Criterio de laboratorio<sup>15</sup>:  Sí  No  Desconocido

Criterio epidemiológico<sup>16</sup>:  Sí  No  Desconocido

**Clasificación del caso** (marcar una de las siguientes opciones):

- Sospechoso<sup>17</sup>  Probable<sup>18</sup>  Confirmado<sup>19</sup>

**Asociado a brote:**  Si  No  Desconocido

Identificación del brote: .....

C.A. de declaración del brote<sup>20</sup>: .....

**OBSERVACIONES<sup>21</sup>**

.....

1. Fecha de la primera declaración del caso: Fecha de la primera declaración al sistema de vigilancia (habitualmente realizada desde el nivel local).
2. Fecha del caso: Es la fecha de inicio de síntomas o la más cercana en caso de no conocerla (fecha de diagnóstico, fecha de hospitalización, etc.).
3. Hospitalización: Estancia de, al menos, una noche en el hospital.
4. Agente causal: Rellenar sólo si el caso cuenta con confirmación de laboratorio.

5. Secuenciotipo (NUM): Tipo de secuencia de difteria. Obtenido mediante tipificación de secuencia multilocus (MLST) o tipificación de secuencia multilocus del genoma central (cgMLST).
6. WGS Whole genome sequencing (información de si se ha realizado en las muestras del caso).
7. WGS Identificador (texto) Identificador único para vincular cada registro con datos de secuenciación.
8. Número de “subida” (texto) de la secuencia a un repositorio público de secuencias.
9. Resultados de pruebas de sensibilidad antimicrobiana: Interpretación final basada en los puntos de corte de los criterios clínicos de EUCAST o de las predicciones de fenotipo salvaje o no salvaje de genes de resistencia o de mutaciones asociadas con la resistencia.
10. Lugar de exposición del caso: En la C.A. de residencia: Define al caso autóctono, aquel caso que adquirió o se expuso al riesgo de enfermar en la misma C.A. en la que reside.
11. Lugar de exposición del caso: En una C.A. distinta de la residencia: Define si el caso adquirió o se expuso al riesgo de enfermar en una C.A. distinta a la que reside.
12. Lugar de exposición del caso: En un país distinto de España: Define si el caso se adquirió o se expuso al riesgo de enfermar en un país distinto de España.
13. País/ C.A./ Provincia/ Municipio de exposición del caso: Especificar el lugar de exposición o de adquisición de la infección de la madre, en general, se considerará el lugar donde se ha podido contraer la enfermedad con mayor probabilidad (estancia durante período de incubación). Si está en España, cumplimentar los campos de C.A., provincia y municipio. Si el lugar de exposición es un país diferente de España se cumplimentaría el país. Si no se conoce se dejará en blanco.
14. 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.
15. Criterio de laboratorio: aislamiento en una muestra clínica de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* productores de toxina.
16. Criterio epidemiológico: cuando existe al menos transmisión humano-humano o transmisión animal-humano.
17. Caso sospechoso: persona que cumple los criterios clínicos de difteria respiratoria. En el caso de difteria cutánea y de otras localizaciones, no procede.
18. Caso probable: persona que cumple los criterios clínicos de difteria respiratoria y tiene vínculo epidemiológico con un caso confirmado (humano o animal). En el caso de difteria cutánea y de otras localizaciones, no procede.
19. Caso confirmado: persona que cumple los criterios clínicos y de laboratorio.
20. C.A. de declaración del brote: Aquella que ha asignado el identificador del brote.
21. Observaciones: Incluir toda la información relevante no indicada en el resto de la encuesta.

## ANEXO II. INVESTIGACIÓN DE LAS MUESTRAS CLÍNICAS EN EL LABORATORIO PARA EL ESTUDIO DE DIFTERIA

El **cultivo** es clave para la confirmación de difteria, ya que permite el estudio de la expresión de la toxina y el estudio de sensibilidad. Hay que recoger una muestra clínica en cuanto se sospeche difteria, preferiblemente antes del inicio del tratamiento antibiótico.

Se recogerán muestras de exudado nasofaríngeo y de garganta. En la difteria cutánea se recogerán, además de las anteriores, muestras de las lesiones. Se recogerán dos hisopos por localización: idealmente un hisopo de Dracon y un hisopo tipo “*flocked swab*” o hisopo flocado, que aumenta el rendimiento del cultivo. Si hubiera que elegir entre los dos tipos de hisopo, elegir el hisopo “*flocked sawb*”.

Así mismo se recogerán muestras de exudado nasofaríngeo y de garganta de todos los contactos estrechos expuestos a un caso sospechoso, probable o confirmado de difteria. El aislamiento de *C. diphtheriae* toxigénico en los contactos puede ayudar a confirmar el diagnóstico cuando el cultivo del caso sea negativo. Las muestras deben enviarse rápidamente al laboratorio para cultivo en un medio apropiado (Amies gel, Cary Blair, Stuart o similar).

En todos los cultivos positivos para *Corynebacterium* deberá **investigarse la toxigenicidad** de la cepa mediante pruebas fenotípicas (técnica de referencia) o genotípicas (técnica alternativa).

- **Test fenotípicos:** El método de referencia es el test de Elek convencional o modificado. Sin embargo, en la actualidad no está disponible de forma convencional por lo que cualquier cepa sospechosa de ser toxigénica deberá ser remitida al laboratorio de referencia. Este test proporciona resultados definitivos en 24-48 horas.
- **Test genotípicos:** basados en la detección del gen de la toxina mediante PCR. Ofrecen las ventajas de la rapidez, sencillez y facilidad de interpretación y están disponibles en muchos laboratorios. Ante un resultado positivo se debe tener en cuenta que es necesario su confirmación mediante el test fenotípico de Elek ya que existen cepas portadoras del gen de la toxina que no son capaces de expresarla

Es recomendable que se investigue el biotipo en los cultivos positivos para *C. diphtheriae*.

La realización de la secuenciación de genoma completo permite llevar a cabo estudios de transmisión por lo que sería recomendable su realización.

**La serología:** la medición del nivel de anticuerpos (Ac) frente a la toxina diftérica en suero en un caso sospechoso de difteria, antes de que se le haya administrado antitoxina puede ayudar a confirmar el diagnóstico, particularmente cuando el cultivo es negativo. Si los títulos de Ac son bajos (<0,01UI/ml) o indetectables no debe excluirse el diagnóstico de difteria. Cuando los títulos son altos (>0,1UI/ml) es muy improbable que *C. diphtheriae* cause una enfermedad sistémica. En cualquier caso, la serología no debe entenderse como una prueba diagnóstica para la confirmación de difteria.

### Envío de muestras al Laboratorio de Referencia

Se utilizará la aplicación informática indicada en el procedimiento. Se seguirán las instrucciones para el envío y tipo de muestras; todo ello de acuerdo con los permisos establecidos para los responsables de las CC.AA.