

SERIE DE CASOS: DIFTERIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DR. ROBERT REID CABRAL, SEMANA EPIDEMIOLÓGICA 1-20, AÑO 2021

Case Series: Diphtheria in the Children's Hospital Dr. Robert Reid Cabral, Epidemiological Week 1-20, year 2021

Pablo Mancebo García^a, Luz Scarlett María Almonte^b, Acerina Gilbert^c, Rosmery Lirano^d,
Viviana Peña^e y Madelin Reynoso^f

Recibido: 12 de febrero, 2022 • Aprobado: 26 de abril, 2022

Cómo citar: Mancebo García P, Almonte LSM, Gilbert A, Lirano R, Peña V, Reynoso M. Serie de casos: difteria en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, semana epidemiológica 1-20, año 2021. *cysa* [Internet]. 19 de noviembre de 2022 [citado 18 de noviembre de 2022];6(3):87-94. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2679>

Resumen

Introducción: la difteria es una enfermedad infecciosa causada, principalmente, por cepas toxigénicas del *Corynebacterium diphtheriae*, las infecciones locales pueden afectar tanto el tracto respiratorio como el sistema tegumentario.^{1,2} En República Dominicana, el último brote de difteria ocurrido data del año 2004. Posterior al mismo, la incidencia de esta enfermedad ha experimentado una disminución considerable, registrándose un promedio de 2.6 casos por año (rango= 1-7) en los últimos cinco años. El objetivo de esta investigación es describir 21 casos probables de difteria notificados durante el período enero-mayo 2021.

Método: se realizó un reporte descriptivo a partir del análisis retrospectivo del formulario único de notificación de caso y los expedientes de 21 pacientes con diagnóstico probable de difteria, que fueron admitidos al Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, durante el período enero-mayo de 2021.

Abstract

Introduction: Diphtheria is an infectious disease caused mainly by toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*, local infections can affect both the respiratory tract and the integumentary system (1)(2). In the Dominican Republic, the last diphtheria outbreak occurred in 2004. The incidence of this disease has experienced a considerable decrease, registering an average of 2.6 cases per year (range = 1-7) in the last 5 years. The objective of this research is to describe 21 probable cases of Diphtheria notified during the period January-May 2021.

Method: a descriptive report was made based on the retrospective analysis of the single individual case notification form, and the records of 21 patients with diagnosis of probable diphtheria, which were admitted to the Dr. Robert Reid Cabral Children's Hospital, during the period January-May 2021.

^a Encargado del Dpto. de Epidemiología. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral (HIRRC). Santo Domingo, República Dominicana. ORCID: 0000-0001-6987-4118, Correo-e: epidemiologia@hirrc.gov.do

^b Doctora en medicina. HIRRC. ORCID: 0000-0002-8861-7181, Correo-e: scarlett15maria@gmail.com

^c Dpto. de Epidemiología. HIRRC. ORCID: 0000-0001-7915-2135, Correo-e: acerina.gilbert@ministeriodesalud.gob.do

^d Dpto. de Epidemiología. HIRRC. ORCID: 0000-0003-0567-0882, Correo-e: rosmeryliriano@hotmail.com

^e Dpto. de Epidemiología. HIRRC. ORCID: 0000-0003-3557-9895, Correo-e: castroc0922@gmail.com

^f Dpto. de Isnfectología. HIRRC. ORCID: 0000-0002-9604-8660, Correo-e: madelin.reynoso@intec.edu.do



Resultados: el grupo de edades más afectado fue el de los niños entre 1-4 años con 11 casos (52 %). Se presentó historia de estatus de inmunización incompleto en 19 casos (90.5 %). Se confirmó el diagnóstico de difteria en nueve casos (42.9 %). La antitoxina diftérica (DAT) fue administrada en 17 casos (81 %), 11 de estos pacientes resultaron fallecidos y 6 sobrevivieron, mientras que, de los 4 pacientes que no recibieron la (DAT) (19 %) 1 falleció ($p=0.272$). La semana epidemiológica con mayor registro de inicio de casos fue la semana quince con 6 casos (28 %). El tipo de complicación más frecuente fue la insuficiencia respiratoria, presentada en un 50 % de los casos.

Conclusiones: de los 21 casos, 12 fallecieron, lo cual representa una tasa de letalidad de un 58 %, cifras que superan la tasa de letalidad de un 32 % registrada en el brote del año 2004. Se presentó historia de estatus de inmunización incompleto en 19 casos (90.5 %), lo cual sugiere que uno de los detonantes del brote sea la caída de la inmunidad inducida por las vacunas en el tiempo, y la falta de dosis de refuerzos. Considerando las limitaciones de producción y distribución de la toxina que aún prevalecen y afectan mayormente a países en vías de desarrollo, el hecho de que un 81 % de la totalidad de los pacientes recibió la DAT es un dato sobresaliente en comparación con otros países de las Américas.

Palabras clave: difteria; pediatría; vacunación; epidemiología; infectología.

Introducción

La difteria es una enfermedad infecciosa causada, principalmente, por cepas toxigénicas del *Corynebacterium diphtheriae*, las infecciones locales pueden afectar tanto el tracto respiratorio como el sistema tegumentario.^{1,2} Es infrecuente la diseminación sistémica de la toxina diftérica; en los casos observados las complicaciones más comunes son las cardíacas y neurológicas.³ Las infecciones respiratorias pueden ser nasales anteriores, faciales, laríngeas o traqueobronquiales y la gravedad de los síntomas depende de la ubicación y el tamaño de la pseudomembrana formada por las toxinas de este organismo.^{1,4}

Results: The age group most affected was children between 1-4 years with 11 cases (52 %). A history of incomplete immunization status was presented in 19 cases (90.5 %). The diagnosis of diphtheria was confirmed in 9 cases (42.9 %). Diphtheria antitoxin (DAT) was administered in 17 cases (81 %), 11 of these patients died and 6 survived, of the 4 patients who did not receive (DAT) (19 %) 1 died ($p=0.272$). The epidemiological week with the highest record of case onset was week fifteen with 6 cases (28 %). The most frequent type of complication was respiratory failure, presented in 50 % of the cases.

Conclusions: Of the 21 cases, 12 died, which represents a 58 % fatality rate, figures that exceed the 32 % fatality rate recorded in the 2004 outbreak. A history of incomplete immunization status was presented in 19 cases (90.5 %), which suggests that one of the triggers for the outbreak is the fall in immunity induced by vaccines over time, and the lack of booster doses. Considering the limitations of production and distribution of the toxin that still prevail and affect mostly developing countries, the fact that 81 % of all patients received DAT is an outstanding fact compared to other countries in the America.

Keywords: Diphtheria; Pediatrics; Vaccination; Epidemiology; Infectology.

La difteria es endémica en países como Haití, India, Indonesia, Madagascar, Pakistán y República Dominicana.⁵ Se transmite a través del contacto físico directo o de la inhalación de las secreciones aerosolizadas, el período de incubación suele ser de 2-5 días con un rango de 1-10 días.^{6,5}

La vacunación ha reducido drásticamente la mortalidad y la morbilidad de la difteria, sin embargo, esta sigue siendo un problema importante de salud infantil en los países con una cobertura deficiente del Programa Ampliado de Inmunizaciones.⁶ En los países endémicos de la difteria, la enfermedad ocurre principalmente como casos esporádicos o en pequeños

brotos, con una tasa de mortalidad más alta en niños pequeños.⁶ El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y la antitoxina diftérica (DAT) para neutralizar los efectos de la toxina.⁷

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una serie de vacunación primaria de tres dosis, seguida de tres dosis de refuerzo. La serie primaria debe comenzar a las seis semanas de edad con dosis posteriores dadas con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre estas. Las tres dosis de refuerzo deben administrarse durante el segundo año de vida (12-23 meses), entre los 4-7 años y entre los 9-15 años de edad. Idealmente, debe haber al menos cuatro años entre dosis de refuerzo.⁷

En la Región de las Américas, entre 1993 y 2004 ocurrieron brotes epidémicos en algunos países, incluidos la República Dominicana y República de Haití, lo que se relaciona con la acumulación de población susceptible. El más extenso se produjo en el Ecuador, con 565 casos notificados. Entre 2011 y 2014 se registró la más baja incidencia, con un promedio de siete casos probables notificados en todo el continente. No obstante, la incidencia ha vuelto a incrementarse particularmente en la República de Haití y en la República Bolivariana de Venezuela a partir de los años 2014 y 2016, respectivamente.⁸

En República Dominicana, el último brote de difteria ocurrido data del año 2004, con 122 casos probables, el 90 % tenían entre 1 y 9 años de edad. Posterior al mismo, la incidencia de esta enfermedad ha presentado una disminución considerable, registrándose un promedio de 2.6 casos por año (rango= 1-7) en los últimos cinco años. Durante las semanas 45 y 46 del 2019, se notificó un clúster de siete casos de difteria en el sector de Capotillo del Distrito Nacional (DAS IV), con edades entre 2 y 29 años, un caso fue confirmado por laboratorio y los restantes por nexo epidemiológico.⁷

En el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral no se reportaron casos probables de difteria en los años

2015, 2016 y 2017; en el año 2018, 2019 y 2020 se reportaron cuatro, seis y dos casos, respectivamente.⁹ El objetivo de esta investigación es describir 21 casos probables de difteria notificados en los meses de enero-mayo 2021.

Metodología

Se realizó un reporte descriptivo a partir del análisis retrospectivo del formulario único de notificación de caso y los expedientes de 21 pacientes con diagnóstico probable de difteria, los cuales fueron admitidos al Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral durante el período enero-mayo de 2021. El Hospital Dr. Robert Reid Cabral es un centro pediátrico de referencia nacional de 4to nivel, con capacidad para hospitalización de 350 pacientes pediátricos donde se manejan tanto casos de pediatría general como de cirugía pediátrica y especializada.

Se define como caso probable, un paciente que presente laringitis, faringitis o amigdalitis y pseudo-membrana blanca grisácea adhesiva en las vías aéreas.⁹ El período de estudio se delimitó con base en las admisiones realizadas durante las semanas epidemiológicas 1-20 y se incluyen todos los pacientes con diagnóstico probable de difteria exceptuando aquellos en los que se comprobó otro diagnóstico.

Dentro de los aspectos evaluados se encuentran el estatus de vacunación, tratamiento con Antitoxina diftérica (DAT), hallazgos relevantes en el examen físico, resultados de cultivos de exudado faríngeo para identificación del agente *Corynebacterium diphtheriae*, duración del cuadro clínico de los pacientes y la condición de egreso. En cuanto a los pacientes fallecidos se reporta la causa, complicaciones e intervenciones realizadas.

Para evaluar la normalidad de la distribución de los datos, se utilizó la prueba de normalidad de Shapiro Wilk (SWNT). Debido a que la distribución de los datos no fue normal, se utilizó la mediana como medida de tendencia central y la desviación estándar

como medida de dispersión para las variables continuas. En cuanto a pruebas de inferencia estadística, tomando en cuenta la reducida muestra, se utilizó la prueba fisher, de tipo no-paramétrica, para evaluar la relación estadística entre el pronóstico y la aplicación de la DAT. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante el programa Microsoft Excel Versión Office 2017 y las pruebas fueron realizadas y reportadas utilizando el programa STATA® versión 17, paquete SE.

Resultados

Tabla 1. Resumen información del paciente

Información del paciente	N	SWNY p-Value
Cantidad de pacientes	21 (100%)	
Femeninas/Masculinos	7(33%) / 14(67%)	0.005
Edad (mediana)	3 (DS± 4.5)	
Estatus de inmunización incompleto	19 (90.5%)	0.000094
Duración del cuadro clínico (mediana)	5 (DS± 5.4)	
Duración del cuadro antes de atención médica (mediana)	3 (DS± 3.38)	0.00022
Presencia de Pseudomembrana	12 (58%)	
Mortalidad	12 (58%)	
Dosis DAT (mediana)	50000 (DS ±37000)	0.012
Aplicación DAT	Fallecido	Vivo
Sí	11	6
No	1	3

Fuente: Departamento de epidemiología HIRRC. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).

SWNT, Shapiro Wilk Normality Test. *Fischer exact

Durante las semanas epidemiológicas 1-20 del año 2021, se admitieron 21 pacientes con diagnóstico probable de difteria. Para demostrar la normalidad de la distribución de los datos, se utilizó la prueba de

Shapiro-Wilk, con un nivel de significancia de 0.05 y una hipótesis nula H_0 : la distribución de los datos es normal. El mismo fue utilizado para los datos de duración del cuadro clínico total y antes de atención médica, edad y dosis de DAT. El resultado fue $p < 0.05$, por lo cual se rechaza la hipótesis nula y se utiliza la mediana como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión para las variables continuas.

El sexo predominante fue el masculino con 14 casos (67 %). Se presentó historia de estatus de inmunización incompleto en 19 casos (90.5 %). La mediana de la duración del cuadro clínico fue de 5 días (DS± 5.4), la de duración del mismo antes de atención médica fue de 3 días (DS± 3.38).

Un 47.6 % (10 pacientes) fue ingresado a la Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), un 42.9 % (9 pacientes) fue ingresado al servicio de infectología, solo un 9.5% (2 pacientes) ingresó a sala de emergencias. Hallazgos característicos de la patología como la presencia de pseudomembrana se evidenció en un 58 % (12 pacientes), mientras que el cuello en toro se observó en un 29 % (6 pacientes). Se confirmó el diagnóstico de difteria en un 42.9 % (9 pacientes), mediante cultivo de exudado faríngeo para identificación del agente *Corynebacterium diphtheriae* y muestra de ELEK para confirmación de toxina, un caso fue confirmado por nexo epidemiológico conocido.

La Antitoxina diftérica (DAT) fue administrada a 17 pacientes (81 %), de los cuales 11 resultaron fallecidos y seis sobrevivieron, uno de los cuatro pacientes que no recibieron DAT resultó fallecido. Al comparar ambos grupos se determinó que no existe una relación estadística significativa entre el pronóstico y la aplicación de la DAT, ya que el valor p del fisher exacto fue de 0.272, resultado que no permite rechazar la hipótesis nula H_0 : no existe asociación entre las variables. El rango de dosis de DAT administrado fue de 20,000-100,000 unidades, la mediana de la dosificación fue de 80000 unidades (DS± 25400).

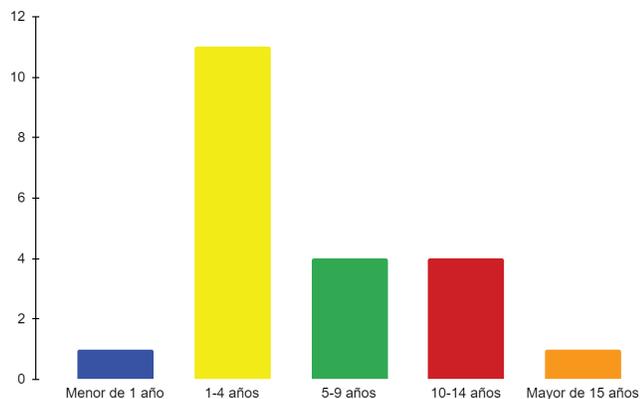


Figura 1. Casos probables de difteria Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Semana Epidemiológica 1-20, 2021, según edad

Fuente: Departamento de epidemiología HIRRC. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).

El rango de edades de los 21 pacientes evaluados fue de 0.8 meses-15 años, dentro de dicho rango el grupo de edades más afectado fue el de los niños entre 1-4 años con 11 casos (52.4 %), los niños de 5-9 años y 10-14 años presentaron 4 casos (19 %), respectivamente; y las categorías de menor de 1 año o mayor a 15 años reportaron 1 caso (4.8 %).

Tabla 2. Inicio de Síntomas por Semana Epidemiológica

Semana	Casos	Porcentaje
Semana Epi No. 2	1	5%
Semana Epi No. 3	1	5%
Semana Epi No. 4	2	9%
Semana Epi No. 5	1	5%
Semana Epi No. 6	1	5%
Semana Epi No. 7	1	5%
Semana Epi No. 12	3	14%
Semana Epi No. 14	2	9%
Semana Epi. No. 15	6	28%
Semana Epi. No. 16	1	5%
Semana Epi. No. 19	1	5%
Semana Epi. No. 20	1	5%
TOTAL	21	100%

Fuente: Departamento de epidemiología HIRRC. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).

La semana epidemiológica con mayor registro de inicio de casos fue la semana 15 con 6 casos (28 %), en la semana 12 se presentaron 3 casos (14 %) y en las semanas 4 y 14 se presentaron 2 casos (9 %), las siguientes semanas evaluadas reportaron solo 1 caso (5 %).

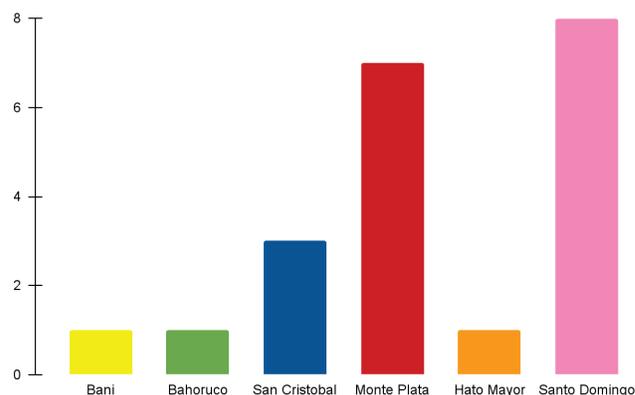


Figura 2. Casos probables de Difteria Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Semana Epidemiológica 1-20, 2021, según procedencia

Fuente: Departamento de epidemiología HIRRC. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).

Todos los casos fueron tratados en el Hospital Dr. Robert Reid Cabral, sin embargo, se originaron en diferentes regiones del país; Baní, Hato Mayor y Bahoruco reportaron un caso por provincia (5 %), San Cristóbal reportó 3 casos (14 %), Monte Plata reportó 7 casos (33 %) y Santo Domingo reportó 8 casos (38 %).

Tabla 3. Intervenciones Pacientes fallecidos

Intervenciones	N(%)
Pacientes fallecidos	12 (100)
Antibioterapia adecuada	12 (100)
Colocación marcapasos	1 (0.09)
Traqueostomía	7 (58)
Intubación endotraqueal	4 (34)

Fuente: Departamento de epidemiología HIRRC. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).

De los 21 casos, 12 fallecieron, lo cual indica una tasa de letalidad de un 58 %. Medidas terapéuticas adicionales que se emplearon en estos pacientes fue la traqueostomía en 7 casos (58 %) y la intubación endotraqueal en 4 casos (34 %), un paciente que presentó un bloqueo AV completo fue tratado con colocación de marcapasos. La insuficiencia respiratoria como complicación surgió en 7 de los pacientes que fallecieron (50 %), otras complicaciones fueron: injuria renal aguda en 3 casos (21.4 %), afecciones cardíacas (como bloqueo AV y disfunción sistólica severa de VI) se reportaron en 3 casos (21.4 %), solo un paciente (7.1 %) presentó alteración neurológica.

Discusión y conclusiones

La inmunización continúa siendo el recurso más importante contra la difteria, sin embargo, a raíz de las limitaciones que ha generado la pandemia causada por el agente viral COVID-19, se ha reducido de forma alarmante la cantidad de dosis administradas anualmente. A nivel mundial, la tasa de vacunación para las tres dosis de la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP-3) descendió de un 86 % en 2019 al 83 % en 2020.^{10, 11}

En la República Dominicana, en el año 2020 se notificaron 3 casos confirmados de difteria.¹² La incidencia de la enfermedad continúa aumentando de forma considerable, ya que durante las semanas epidemiológicas SE1 - SE20, se han registrado los 21 casos de probable difteria descritos en esta investigación. Cabe destacar que la semana epidemiológica con mayor registro de inicio de casos fue la semana quince, con 6 casos (28 %) y que solo 9 casos (42.9 %) fueron confirmados mediante cultivo, prueba de ELEK y en una ocasión por nexo epidemiológico. Un 38 %, correspondiente a 8 casos, se originó en Santo Domingo, otras provincias como Baní, Hato Mayor, Bahoruco, San Cristóbal, Monte Plata también presentaron casos, sin embargo, todos han sido referidos al Hospital Dr. Robert Reid Cabral.

Durante el brote de difteria ocurrido en la República Dominicana en 2004,¹³ el grupo de edades con un riesgo mayor de infección fue de 1-4 años, datos que concuerdan con los resultados de la presente investigación, donde el rango de edad más afectado fue de 1-4 años con 11 casos (52 %), la mediana de edad de los casos fallecidos fue de 3 años (DS \pm 4.5). Se presentó historia de estatus de inmunización incompleto en 19 casos (90.5 %), lo cual sugiere que uno de los detonantes del brote sea la caída de la inmunidad inducida por las vacunas en el tiempo, y la falta de dosis de refuerzos.¹⁴

De los 21 casos, 12 fallecieron, lo cual representa una tasa de letalidad de un 58 %, cifras que superan la tasa de letalidad de un 32 % registrada en el brote del año 2004.¹³ La antitoxina diftérica (DAT) fue administrada en 17 casos (81 %), de los cuales 11 pacientes resultaron fallecidos y 6 sobrevivieron, mientras que, de los 4 pacientes que no recibieron la (DAT) (19 %) 1 falleció ($p= 0.272$). Limitantes como la severidad y cantidad reducida de casos pudieron influir en que no se encontrara una relación estadística significativa entre el pronóstico y la aplicación de la DAT.

Considerando las limitaciones de producción y distribución de la toxina, que aún prevalecen y afectan mayormente a países en vías de desarrollo, el hecho de que un 81 % de la totalidad de los pacientes recibió la DAT, es un dato sobresaliente en comparación con otros países de las Américas.¹⁰

El rango de dosis de DAT administrado fue de 20,000-100,000 unidades, la mediana de la dosificación fue de 80000 unidades (DS \pm 25400), la misma en pacientes fallecidos fue de 85,000 unidades (DS \pm 28300), mientras que en los pacientes sobrevivientes fue de 40,000 unidades (DS \pm 27386). La dosis mayor en pacientes fallecidos se vincula a la gravedad, en casos de enfermedad extensa con duración de 3 días o más se recomienda una dosis mayor a 80,000 unidades.¹⁵ Todos los pacientes recibieron una dosis

dentro del rango recomendado, el cual oscila entre 20,000-100,000 unidades dependiendo del caso.¹⁵

Un 50 % de los pacientes fallecidos presentaron insuficiencia respiratoria, este tipo de complicación fue también la más frecuente durante el brote ocurrido en el año 2004,¹³ otras complicaciones fueron: injuria renal aguda en 3 casos (21.4 %), afecciones cardíacas (como bloqueo AV y disfunción sistólica severa de VI) se reportaron en 3 casos (21.4 %), solo un paciente (7.1 %) presentó alteración neurológica. La causa de muerte en todos los casos fue shock séptico.

Todos los pacientes recibieron dosis adecuadas de penicilina cristalina o benzatínica, la cual es la terapia antimicrobiana de elección para casos de difteria,¹⁰ en combinación de otras opciones terapéuticas como ceftriaxona y vancomicina, otras medidas generales fueron la aplicación de oxígeno por cánula o mascarilla reservorio. Medidas terapéuticas adicionales que se emplearon en los pacientes fallecidos fue la traqueostomía en 7 casos (58 %), y la intubación endotraqueal en 4 casos (34 %), un paciente que presentó un bloqueo AV completo fue tratado con colocación de marcapasos.

Recomendaciones

La vacunación y vigilancia epidemiológica de enfermedades prevenibles son herramientas esenciales del servicio de salud y no deben ser interrumpidas a causa de la pandemia por el COVID-19. Se deben fomentar jornadas de vacunación de difteria, tétanos y tos ferina (DTaP) y Pentavalente, según edad, de forma intensificada en los municipios de residencia de los casos, con la finalidad de lograr coberturas de vacunación de un 95 % o más. También se incita a aprovechar la respuesta poblacional al llamado masivo a la vacunación, realizado por el gobierno dominicano mediante el Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19, para promover y recordar la importancia de mantener el esquema de vacunación completo.

Referencias

1. Cooper AR. Diphtheria. *Paediatr Child Health*. 2002;7(3):205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/pch/7.3.205> [cited 2022 May 24]
2. Bush LM. Difteria [Internet]. Manual MSD versión para profesionales; 2019 Available from: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-grampositivos/difteria> [cited 2022 May 24].
3. Sánchez E. Consenso de difteria [Internet]. Bvsalud.org. 2018 Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/07/1007525/06-sanchez-e-101-112.pdf> [cited 2022 May 24].
4. Oram DM, Holmes RK. Diphtheria toxin. In: *The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins* [Internet]. Elsevier; 2006. pp. 245–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/diphtheria> [cited 2022 May].
5. Asociación Española de Pediatría. Difteria [Internet]. Vacunasaep.org. 2022. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/difteria> [cited 2022 May 24].
6. Diphtheria [Internet]. Who.int. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/diphtheria> [cited 2021 Sep 5].
7. Ministerio Salud Pública. Protocolo de vigilancia epidemiológica de Difteria, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. 2018. Available from: <http://www.digepisalud.gob.do/docs/Vigilancia%20Epidemiologica/Protocolos/1.1.1.%20Protocolo%20Vigilancia%20Difteria.pdf> was the 2
8. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Actualización Epidemiológica Difteria - PAHO [Internet]. 2020 mar. Available from: <https://www.paho.org/es/file/60134/download?token=e2194Dyj>

9. Departamento de epidemiología Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral (HIRRC)/ Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Informe preliminar difteria; 2021.
10. Exavier MM, Paul Hanna M, Muscadin E, Freishstat RJ, Brisma JP, Canarie MF. Diphtheria in children in northern Haiti. *J Trop Pediatr*, 2019;65(2):183–7.
11. Organización Panamericana de la Salud (OPS). La pandemia de COVID-19 causa un importante retroceso en la vacunación infantil, según se desprende de los nuevos datos publicados por la OMS y el UNICEF [Internet]. Paho.org. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/15-7-2021-pandemia-covid-19-causa-importante-retroceso-vacunacion-infantil-segun-se> [cited 2021 Sep 5].
12. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Quinta reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. EUA, 4 de agosto del 2020 (reunión virtual) [Internet]. Paho.org. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/quinta-reunion-ad-hoc-grupo-tecnico-asesor-gta-sobre-enfermedades-prevenibles-por> [cited 2021 Sep 5].
13. Garib Z, Danovaro-Holliday MC, Tavarez Y, Leal I, Pedreira C. Diphtheria in the Dominican Republic: reduction of cases following a large outbreak. *Rev Panam Salud Publica*, 2015;38(4):292–9.
14. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Actualización Epidemiológica Difteria en la isla La Española [Internet]. OPS/OMS; 21AD. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-difteria-23-abril-2021>
15. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2017-2018. [7ma ed.]. OPS; 2016.