

---

# INFORME DE VIGILANCIA POR LABORATORIO DE *Corynebacterium diphtheriae*: “Colombia 2018”

DIRECCIÓN REDES EN SALUD PÚBLICA

SUBDIRECCIÓN LABORATORIO NACIONAL DE  
REFERENCIA

GRUPO DE MICROBIOLOGÍA

2019

1 de 11

---

**Dirección**

Martha Lucia Ospina Martínez  
Directora General Instituto Nacional de Salud

**Coordinación**

Astrid Carolina Flórez Sánchez  
Director Técnico Redes en Salud Pública (E)

Clara del Pilar Zambrano Hernández  
Subdirectora  
Laboratorio Nacional de Referencia  
Dirección Redes en Salud Pública

Carolina Duarte Valderrama  
Coordinadora Grupo de Microbiología  
Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia (SLNR)  
Dirección Redes en Salud Pública

**Elaborado por**

Efraín Andrés Montilla Escudero  
Grupo de Microbiología  
Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia  
Dirección Redes en Salud Pública

**Revisado por**

Luz Amparo Sastoque Díaz  
Equipo Inmunoprevenibles  
Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública  
Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública

## TABLA DE CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| 1. Introducción .....  | 4  |
| 2. Objetivo general .....  | 5  |
| 3. Materiales.....   | 5  |
| 4. Métodos .....   | 5  |
| 5. Resultados.....   | 5  |
| 5.1 Muestras positivas para <i>Corynebacterium diphtheriae</i> toxigénicos por periodo epidemiológico 2018.....                          | 5  |
| Figura 1. Muestras positivas para <i>Corynebacterium diphtheriae</i> toxigénicos por periodo epidemiológico 2018 .....                   | 6  |
| 5.2 Resultados de muestras analizadas por departamento, especie y biotipo de <i>Corynebacterium</i> , año 2018 .....                     | 6  |
| Figura 2. Mapa de porcentaje de especie y biotipo de <i>Corynebacterium</i> de las muestras positivas por departamento, , año 2018 ..... | 7  |
| Tabla 1. Resultado por número y porcentaje de muestras analizadas con sospecha de difteria, año 2018 .....                               | 7  |
| 5.3 Técnicas de laboratorio que detectaron <i>C. diphtheriae</i> , año 2018 .....  | 8  |
| Figura 3. Técnicas de laboratorio que detectaron <i>C. diphtheriae</i> , año 2018.....   | 8  |
| 5.4 Muestras positivas para <i>Corynebacterium diphtheriae</i> toxigénicos por grupo de edad, año 2018.....                              | 9  |
| Figura 4. Muestras positivas para <i>Corynebacterium diphtheriae</i> toxigénicos por grupo de edad, año 2018.....                        | 9  |
| 6. Conclusiones: .....   | 9  |
| 7. Recomendaciones .....   | 10 |
| 8. Referencias.....  | 11 |

## 1. Introducción

Desde 1987 el Grupo de Microbiología por medio del programa de Bacteriología general ha apoyado en la vigilancia de agentes bacterianos de baja frecuencia con alto impacto en la salud pública como es el caso de la difteria, enfermedad prevenible por vacuna causada por cepas toxigénicas de *Corynebacterium diphtheriae* desde entonces se ha confirmado la especie, biotipo y la presencia de la toxina diftérica por medio de la prueba de Elek que es la técnica confirmatoria de difteria.

Debido al aumento de casos y mortalidad de difteria en Venezuela reportado en el 2017 por la OMS, el Grupo de Microbiología consideró en el 2018 la necesidad de ofrecer técnicas de laboratorio más sensibles que el cultivo para mejorar la detección de manera oportuna de los casos de difteria, incluso en los casos que las muestras no fuesen aptas para el cultivo, por tanto, se implementó la PCR en tiempo real para identificar *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*/*Corynebacterium pseudotuberculosis* usando los blancos de la subunidad B de la RNA polimerasa y el gen de la toxina diftérica, este protocolo fue un aporte de los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos del laboratorio de tos ferina y difteria.

La vigilancia epidemiológica y por laboratorio es obligatoria y los resultados emitidos por el laboratorio es parte fundamental en la clasificación final de caso. Las instituciones prestadoras de servicios de salud canalizan los especímenes a través de los Laboratorios de Salud Pública Departamentales y Distrital. El insumo para realizar este análisis son los resultados obtenidos del procesamiento de muestras respiratorias por PCR en tiempo real y la confirmación de aislamientos.

## 2. Objetivo general

Analizar el comportamiento de la confirmación diagnóstica por laboratorio de difteria en 33 entidades territoriales en el 2018.

## 3. Materiales

Bases de datos de diagnóstico de difteria por laboratorio del Grupo de Microbiología del INS 2018.

## 4. Métodos

Se realizó depuración de bases de datos por nombre y número de identificación para realizar un análisis descriptivo por periodo epidemiológico, departamento, grupo de edad y tipo de *Corynebacterium diphtheriae* identificado en el periodo de 2018, se realizó análisis:

- Por periodo epidemiológico de acuerdo con la fecha inicio de síntomas y numero de muestras confirmadas para *C. diphtheriae* toxigénico.
- Por departamento y tipo de corinebacteria con gráficos de sectores.
- Por técnica de laboratorio usada para la detección de *C. diphtheriae*.
- Por número de muestras confirmadas de acuerdo con los grupos de edad

## 5. Resultados

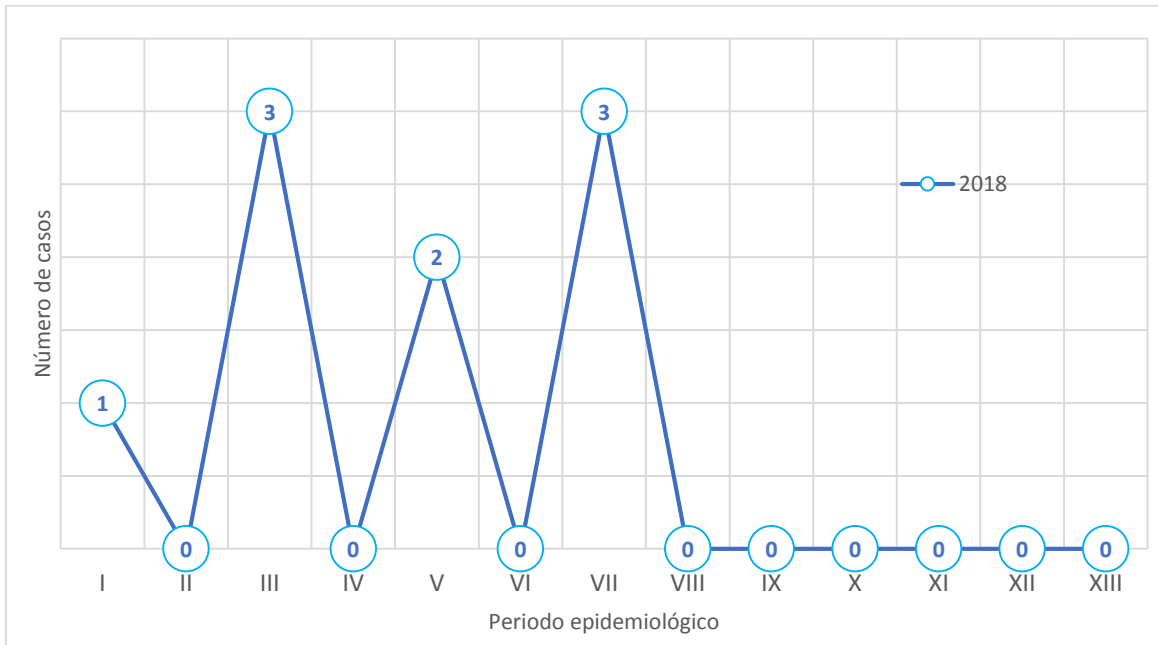
### 5.1 Muestras positivas para *Corynebacterium diphtheriae* toxigénicos por periodo epidemiológico 2018

Un caso probable de difteria se clasifica como confirmado por laboratorio cuando:

1. Se obtiene un aislamiento de *Corynebacterium diphtheriae* con evidencia de producción de toxina diftérica por la prueba de Elek.
2. Por PCR amplifican los blancos: *rpoB* de *C. diphtheriae* y el gen *tox* de la toxina diftérica (*C. diphtheriae* con gen de toxina diftérica) cuando no haya un aislamiento del microorganismo y el paciente presenta signos clásicos de la enfermedad.
3. Amplifica el blanco *rpoB* de *C. ulcerans* y el gen *tox* de la toxina diftérica y al tiempo se aísla *C. ulcerans* con evidencia de producción de toxina diftérica por la prueba de Elek.

En los periodos epidemiológicos tres, cinco y siete se confirmó la circulación de corinebacterias toxigénicas causantes de difteria en el país (Figura 1).

**Figura 1. Muestras positivas para *Corynebacterium diphtheriae* toxigénicos por periodo epidemiológico 2018**

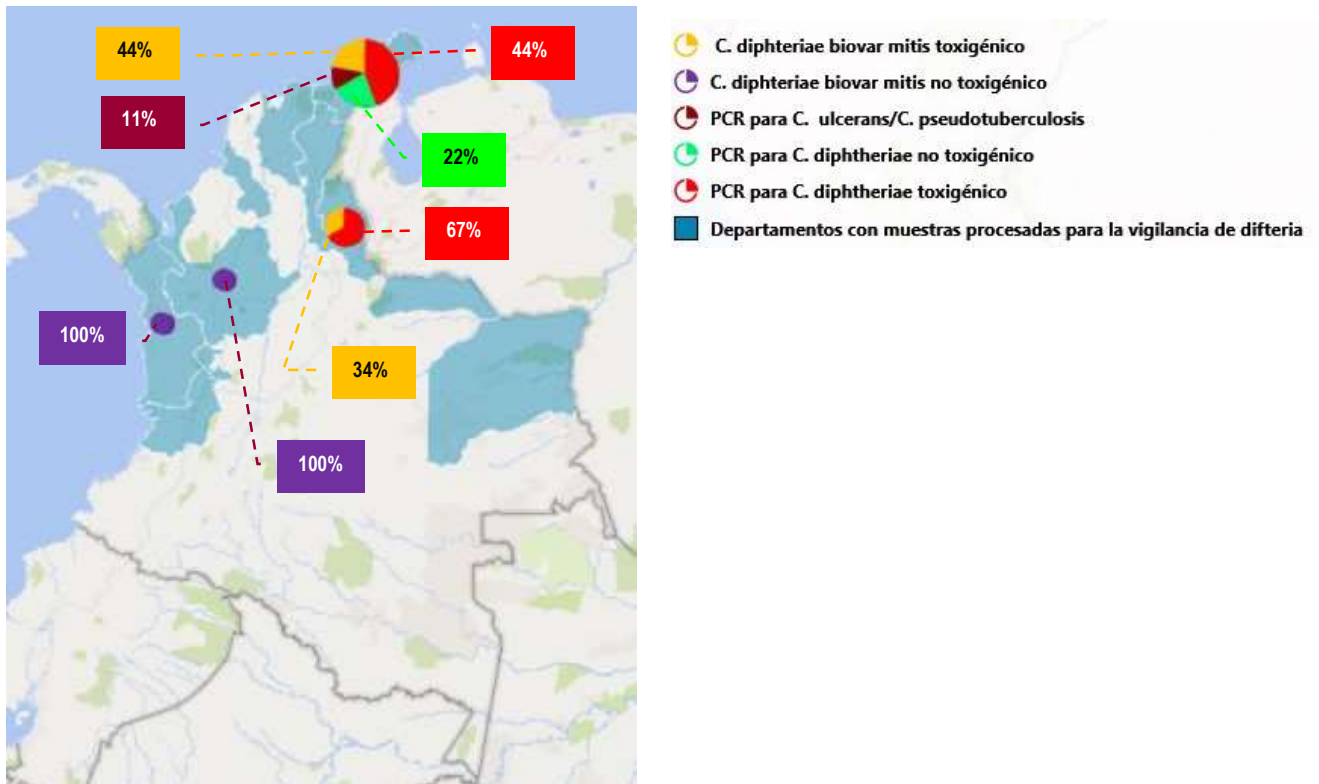


Fuente: Grupo de Microbiología

## 5.2 Resultados de muestras analizadas por departamento, especie y biotipo de *Corynebacterium*, año 2018

De las 33 entidades territoriales 10 (30,3%) enviaron muestras faríngeas o aislamientos para confirmación al LNR (Figura 2). De las 184 muestras analizadas el 7,6% (n=14) fueron resultados positivos de las cuales el 4,9% (n=9) fueron corinebacterias toxigénicas (Tabla1), que fueron detectadas en los departamentos fronterizos con Venezuela: la Guajira y Norte de Santander (Figura 2). Los aislamientos y PCR de *C. diphtheriae* no toxigénicos están relacionados a contactos de casos sospechosos o casos de endocarditis.

**Figura 2. Mapa de porcentaje de especie y biotipo de *Corynebacterium* de las muestras positivas por departamento, , año 2018**



Fuente: Grupo de Microbiología

**Tabla 1. Resultado por número y porcentaje de muestras analizadas con sospecha de difteria, año 2018**

| Resultados  | Número de resultados | Porcentaje  |
|---|----------------------|-------------|
| <i>C. diphtheriae</i> biovar mitis toxigénico     | 3                    | 1,6%        |
| <i>C. diphtheriae</i> biovar mitis no toxigénico  | 2                    | 1,1%        |
| PCR para <i>C. ulcerans/C. pseudotuberculosis</i> | 1                    | 0,5%        |
| PCR para <i>C. diphtheriae</i> no toxigénico      | 2                    | 1,1%        |
| PCR para <i>C. diphtheriae</i> toxigénico         | 6                    | 3,3%        |
| Negativas   | 170                  | 92,4%       |
| <b>Total</b>                                      | <b>184</b>           | <b>100%</b> |

Fuente: Grupo de Microbiología



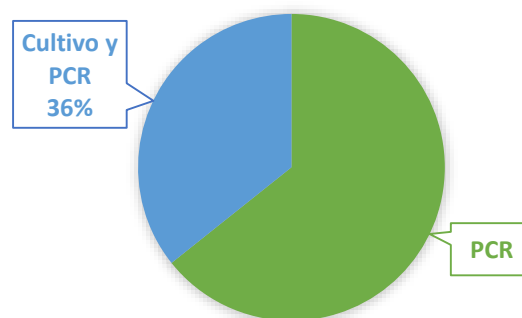
### 5.3 Técnicas de laboratorio que detectaron *C. diphtheriae*, año 2018

La prueba confirmatoria para difteria es el aislamiento del microorganismo con evidencia de toxigenicidad usando la prueba de Elek, pero no en todos los casos es posible aislarlo debido a: el tratamiento terapéutico o profiláctico iniciado en antes de considerar un diagnóstico de difteria, por una inadecuada toma y conservación de la muestra o por una baja concentración del microorganismo, por tanto, la PCR en tiempo real mejora la sensibilidad en la detección del agente etiológico cuando se presente las situaciones antes mencionados.

Sin embargo, debido a la existencia de cepas con gen de toxina diftérica no productoras de toxina o NTTB por las siglas en inglés “*non-toxigenic tox gene-bearing*”, es importante obtener los aislamientos para confirmar la toxigenicidad, por tanto, la PCR en tiempo real no puede ser el “*Gold standard*”, pero con una correlación clínica y epidemiológica adecuada la PCR en tiempo real es de gran ayuda para confirmar la infección.

En la gráfica de sectores se observa el resultado de 14 muestras, siendo nueve detectadas por PCR y cinco se confirmaron tanto por cultivo como por PCR. (Figura 3).

Figura 3. Técnicas de laboratorio que detectaron *C. diphtheriae*, año 2018



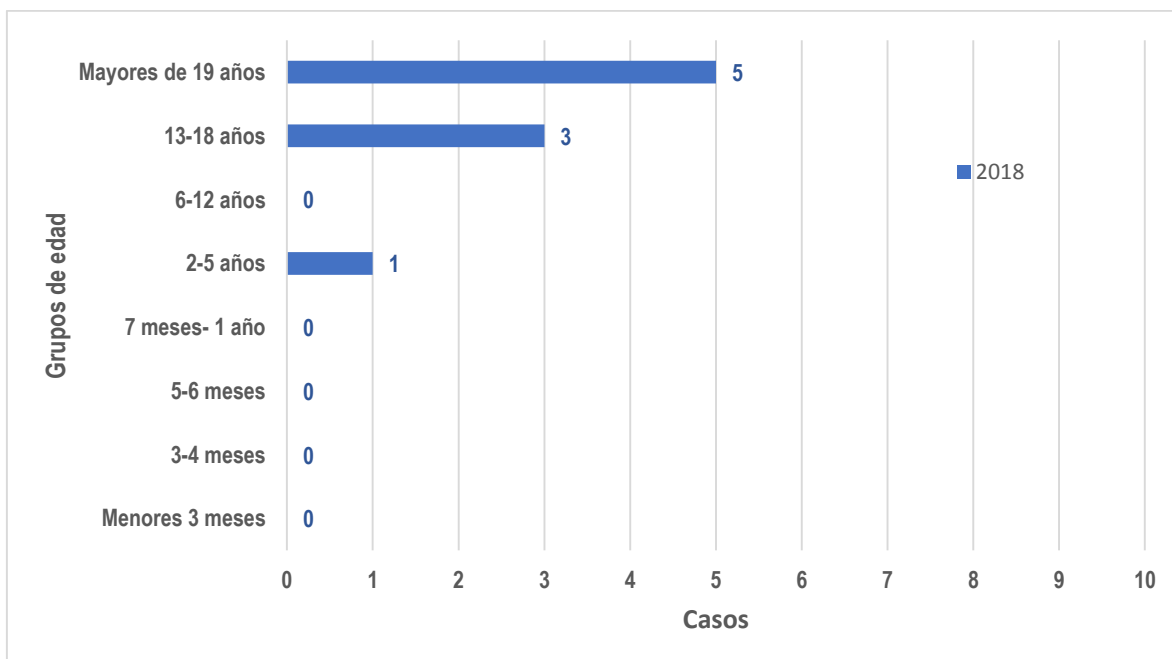
Fuente: Grupo de Microbiología



#### 5.4 Muestras positivas para *Corynebacterium diphtheriae* toxigénicos por grupo de edad, año 2018.

Para el 2018 de las 14 muestras positivas 9 fueron *Corynebacterium diphtheriae* toxigénicos, de estos el 55,6% se agruparon en los mayores de 19 años, 33,3% pertenecía al grupo de 13-18 años y el 11,1% en el grupo de 2-5 años (Figura 4).

Figura 4. Muestras positivas para *Corynebacterium diphtheriae* toxigénicos por grupo de edad, año 2018.



Fuente: Grupo de Microbiología

## 6. Conclusiones:

Los aislamientos asociados a difteria se aislaron de casos y contactos de los departamentos de Norte de Santander y la Guajira en su mayoría detectados por la PCR en tiempo real que fue la técnica más sensible, no obstante, de las muestras que se pudo aislar el microorganismo se pudo confirmar la producción de toxina

diftérica con la prueba de Elek que es la técnica “*Gold standard*” para el diagnóstico de difteria, por otro lado, la mayoría de las muestras positivas pertenecían a pacientes y contactos mayores de 19 años.

Los resultados derivados de la vigilancia por laboratorio con la PCR en tiempo real colocó en evidencia la circulación de corinebacterias toxigénicas durante el 2018, Con el fin de complementar el contexto de este documento se recomienda revisar el informe de evento de difteria 2018 de la Dirección de Vigilancia del Instituto Nacional de Salud (1) para consultar a profundidad las características epidemiológicas y poblacionales de los casos confirmados durante este periodo, también se recomienda consultar el Informe Quincenal Epidemiológico Nacional del primer caso confirmado en Colombia (2).

Durante la vigilancia solo hubo una muestra positiva para PCR para *C. ulcerans*/*C.pseudotuberculosis*, dato que no se pudo confirmar por cultivo con el fin de conocer la especie. Estas dos especies son zoonóticas siendo *C. ulcerans* asociada a síndrome diftérico o difteria en países de Europa (3) y *C.pseudotuberculosis* esta reportado como causa de linfoadenopatías en países como Australia, Estados Unidos y Panamá (4).

Por otro lado, se encontró tanto en contactos como en pacientes aislamientos de *C. diphtheriae* no toxigénicos, que confirma tanto el estado portador en la población y como causante principal de cuadros clínicos no asociados a difteria.

## 7. Recomendaciones

Durante la vigilancia en el 2018 hubo falencias en la adherencia a la guía por laboratorio de difteria en especial por la conservación de las muestras antes y durante el envío cuando se iba a realizar el cultivo debido a que congelaban las muestras, en estos casos la PCR fue estratégica para clasificar los casos. Como experiencia exitosa durante esta vigilancia fue la toma fotográfica de las zonas afectadas en los pacientes, con el fin, de apoyar al territorio para el reconocimiento de las membranas, esta metodología ayudo a seleccionar, reconocer y confirmar las lesiones asociadas a difteria.

## 8. Referencias

1. Sastoque Díaz L. A., Difteria 2018. Informe de evento, Instituto Nacional de Salud, consultado en junio de 2019. Disponible en: [http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DIFTERIA\\_2018.pdf](http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DIFTERIA_2018.pdf)
2. Sastoque Díaz L. A., Montilla Escudero E. A. Difteria fatal importada en Hatonuevo, La Guajira, Colombia, enero de 2018: Reporte de caso; 23 (8):85 - 94 Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2023%202018%20num%208.pdf>
3. Burkovski A. *Corynebacterium diphtheriae* and Related Toxigenic Species. 1 ed: Springer Netherlands; 2014
4. Bregenzer, T., et al. (1997). "*Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in a butcher." Clinical Microbiology and Infection **3**(6): 696-698.

**FIN DEL INFORME**