

**Global Health Consortium (GHC)
INTERNATIONAL GLOBAL HEALTH CONFERENCE
Mayo 22-25 2018**

**“Diphtheria situation in the
Americas”**

Ana Elena Chevez, MD, Pediatric
Regional Immunization Advisor
OPS/WHO Washington



**Pan American
Health
Organization**



**World Health
Organization**
REGIONAL OFFICE FOR THE **Americas**

Diphtheria

Diphtheria is a clinical syndrome caused by the exotoxin produced by the bacterium *C.diphtheriae*.

The non-toxigenic strains of *C. diphtheriae* rarely cause disease; usually mild and without generalized complications.



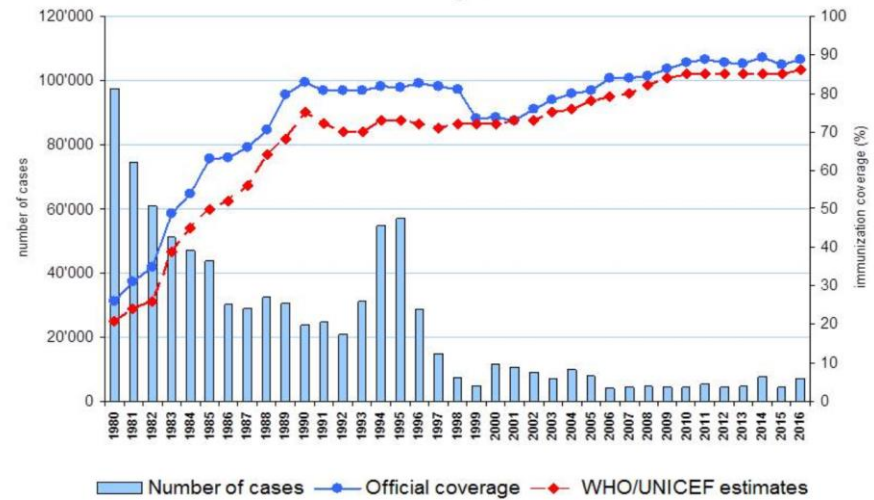
Corynebacterium diphtheria



Diphtheria

- Vaccination against diphtheria has reduced the mortality and morbidity of diphtheria dramatically, however diphtheria is still a significant child health problem in countries with poor EPI coverage.

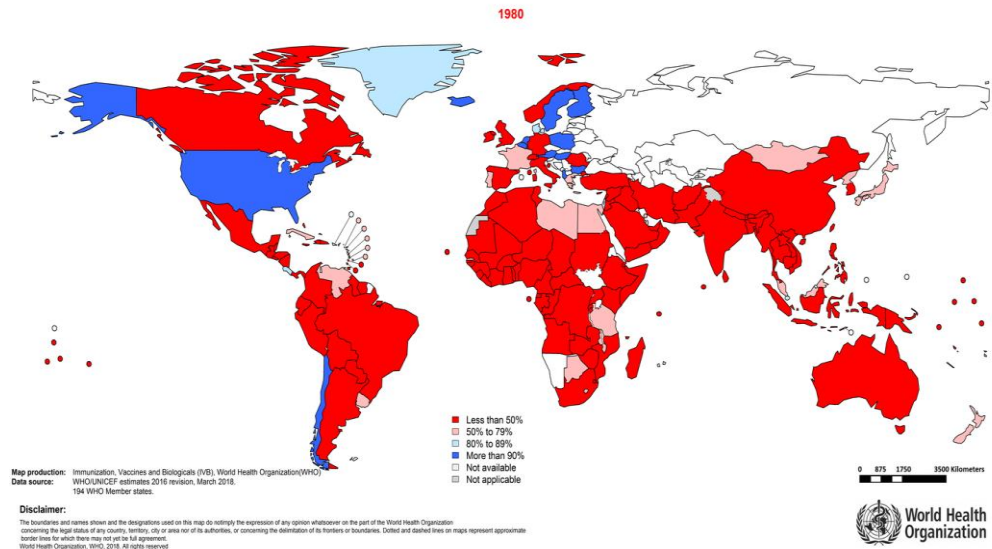
Diphtheria global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2016



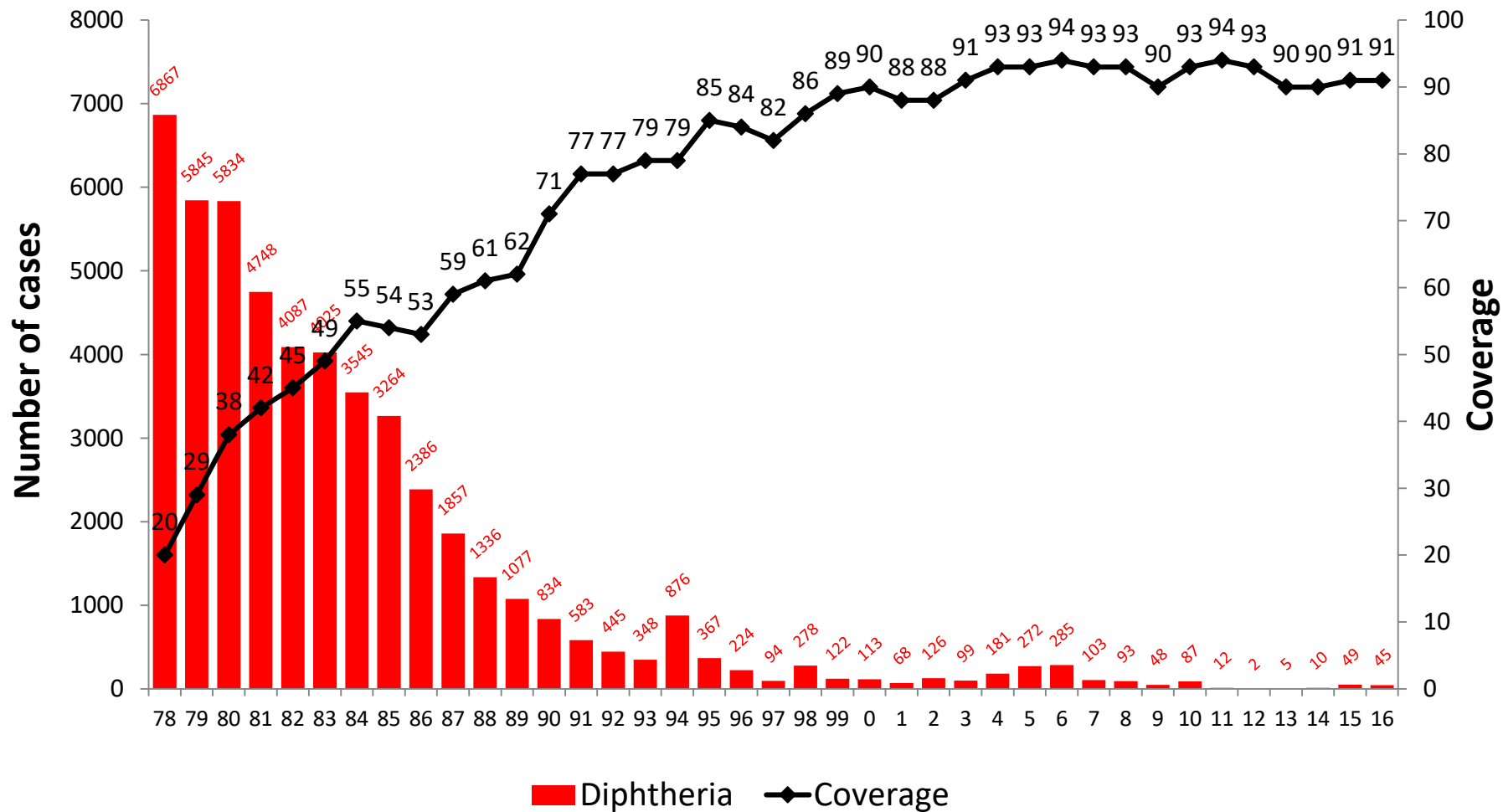
Source: WHO/IVB database, 2017
194 WHO Member States.
Data as of 19 July 2017

- In countries endemic for diphtheria, the disease occurs mostly as sporadic cases or in small outbreaks.
- Diphtheria is fatal in 5 - 10% of cases, with a higher mortality rate in young children

Immunization coverage with 3rd dose of diphtheria and tetanus toxoid and pertussis containing vaccines



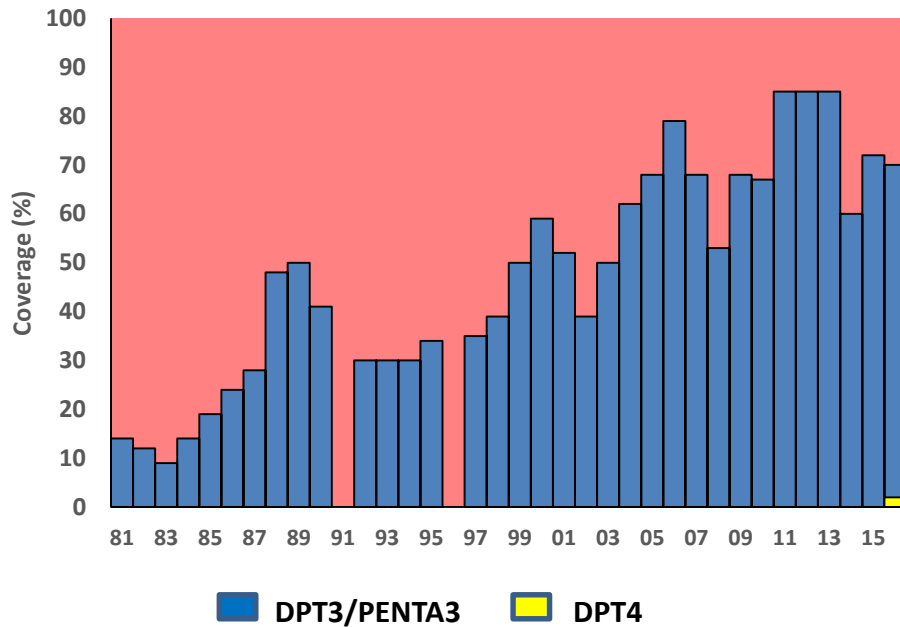
Number of cases of Diphtheria and DPT3 coverage. The Americas. 1978-2016



Fuente: EPI Tables, PAHO-WHO/UNICEF Joint Reporting Form (JRF) , and country reports. 2017

Haiti vaccination coverage

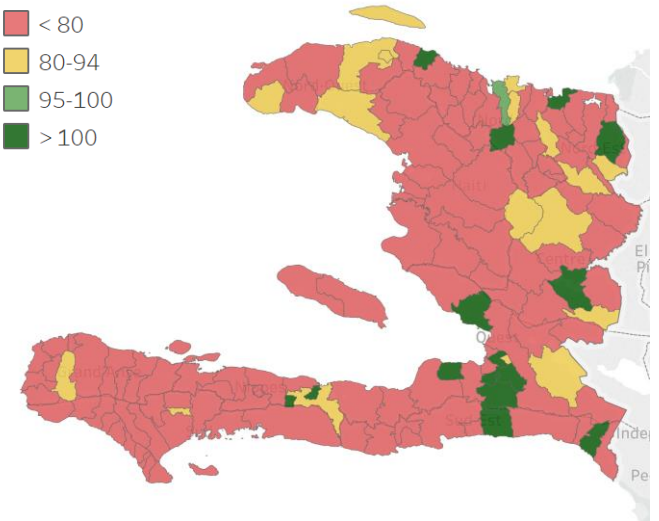
DPT3/Penta3 - DPT4 administrative coverage 1981-2016



DPT3/Penta3 by districts. 2016

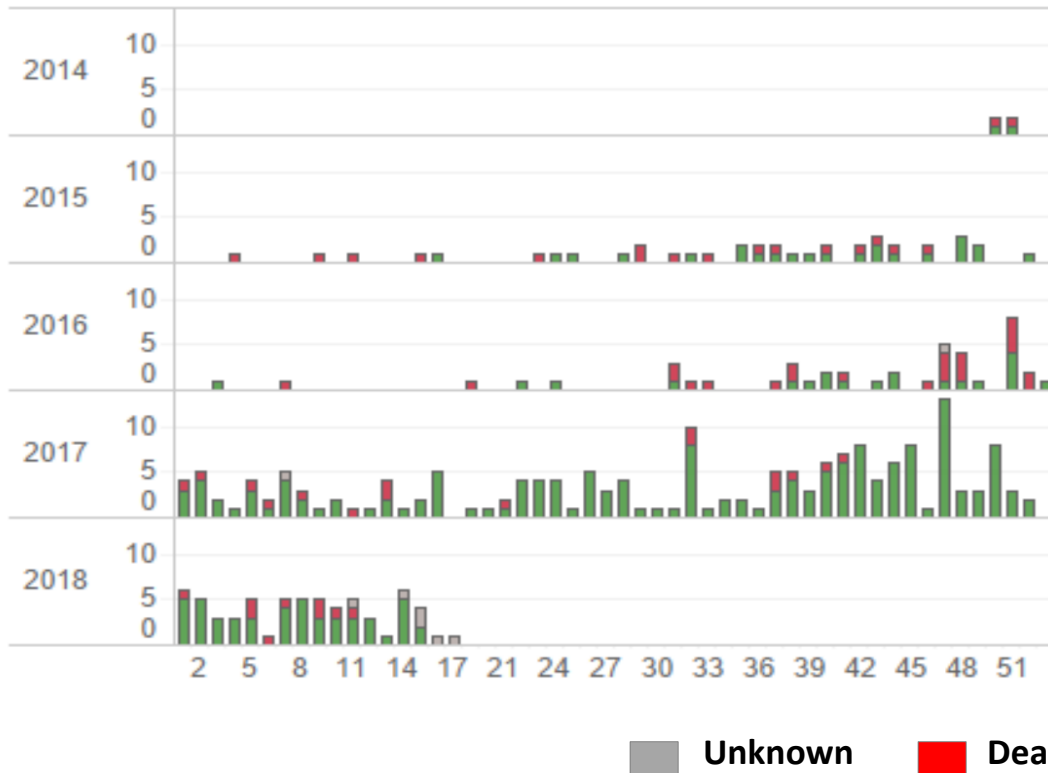
CoverageRanges3

- < 80
- 80-94
- 95-100
- > 100

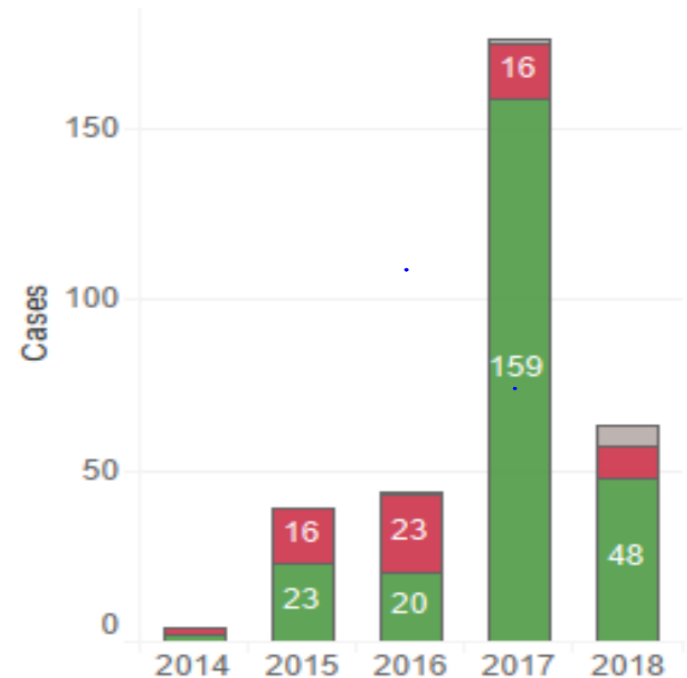


Diphtheria. Haiti

Cases confirmed & under investigation by status and EW of notification. 2014-2018*



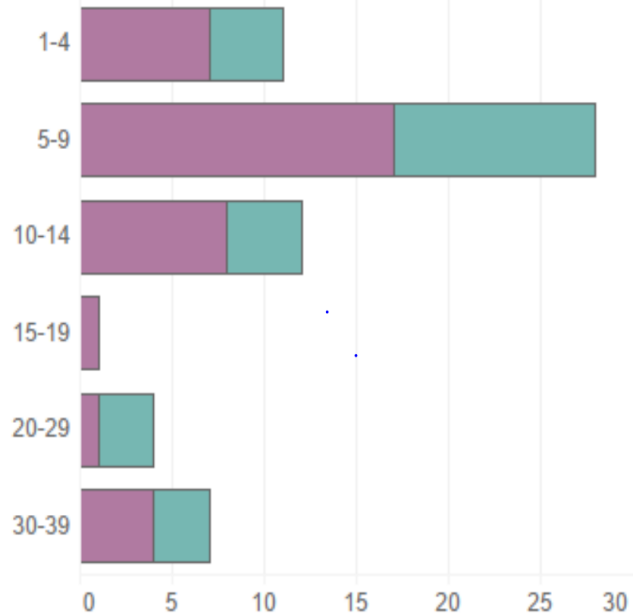
Cumulative cases (confirmed & under investigation) by status and year. 2014-2018*



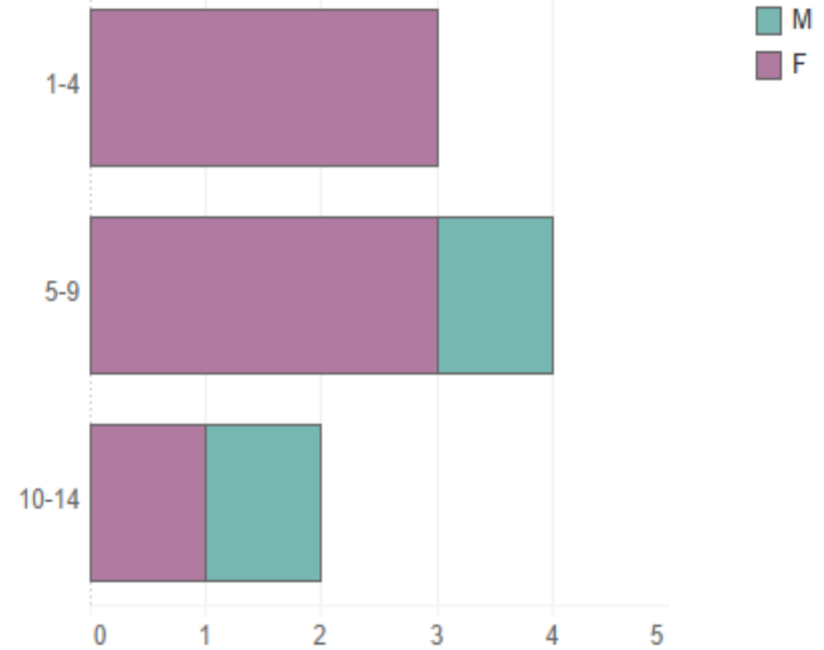
* 2018: 2018 as of EW 17

Source: Haiti Ministry of Public Health and Population. Directorate of Epidemiology, Laboratory and Research (DELRL)

Cases (confirmed & under investigation) by sex and age group. Haiti. EW 17, 2018



Deaths (confirmed & under investigation) by sex and age group. Haiti. EW 17, 2018



Diphtheria. Haiti

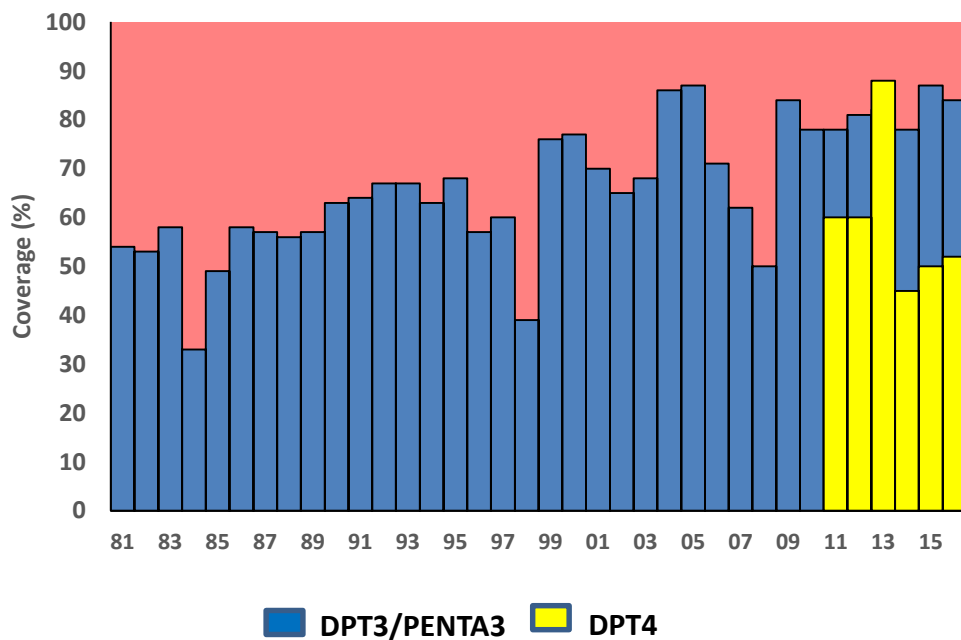
Public health response. Haiti

- The incident management system at the country level has been activated to coordinate PAHO/WHO activities in response to the outbreak
- Weekly coordination meeting is in place, with the participation of MoH, PAHO and other partners
- The Diphtheria National Guidelines were revised and updated
- Vaccination campaign was conducted. Preliminary data show:
 - Phase 1 in 8 departments: 97%
 - Phase 2 in Ouest department: 80%
- Evaluations are being conducted to determine the preparedness of hospitals designated for the treatment of probable diphtheria cases.

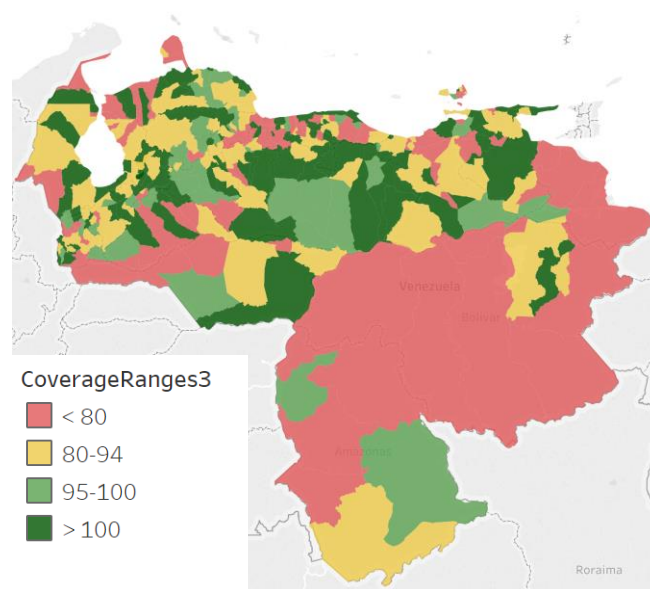


Venezuela vaccination coverage

DPT3/Penta3 - DPT4 administrative coverage 1981-2016

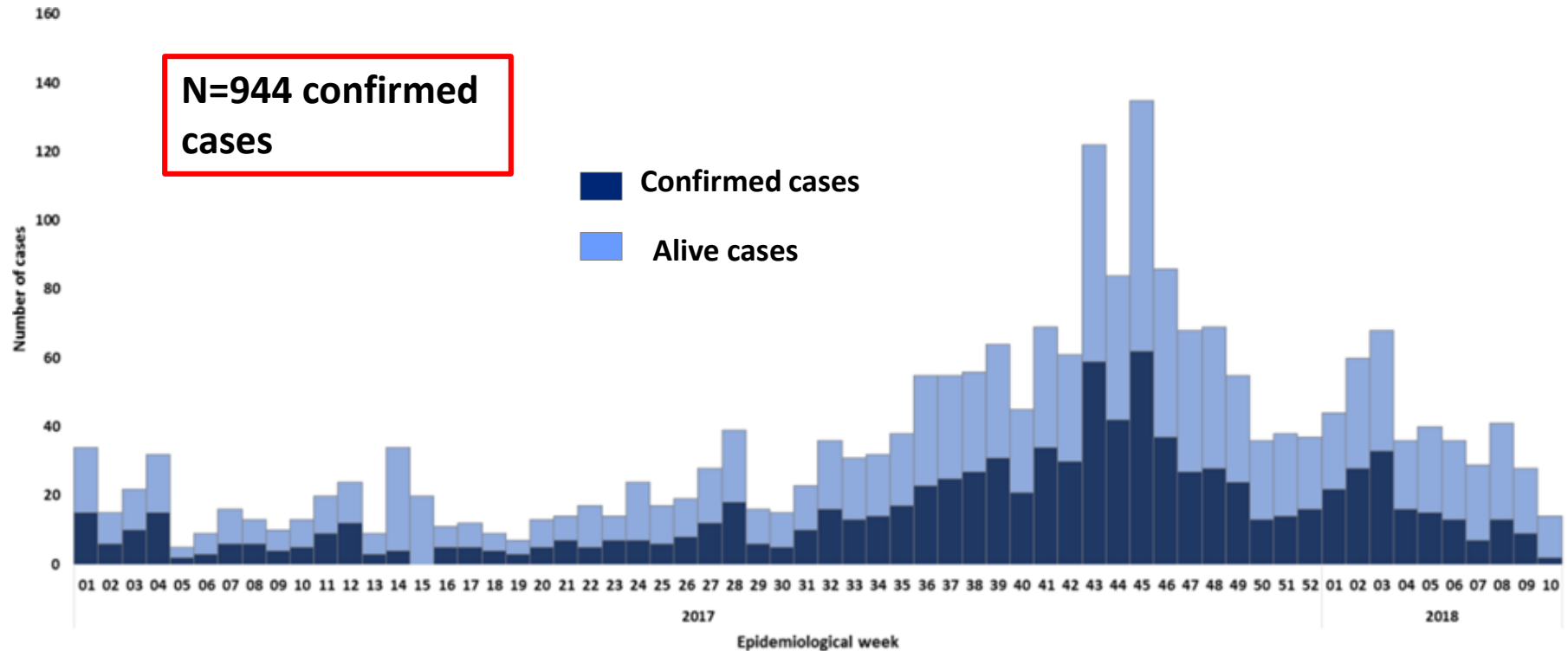


DPT3/Penta3 by districts. 2016



Fuente: EPI Tables, PAHO-WHO/UNICEF Joint Reporting Form (JRF) , and country reports. 2017

Suspected and confirmed diphtheria cases by epidemiological week based on symptom onset. Venezuela, EW 1 of 2017 to EW 10 of 2018



Diphtheria. Venezuela (a)

- In Venezuela, the diphtheria outbreak that began in July 2016 EW remains active.
- Since the start of the outbreak until **EW 10 of 2018**, a total of **1,602 suspected diphtheria cases** were reported:

- 2016: **324 cases**
- 2017: **1040 in 2017**
- 2018 EW 2018: **238 in 2018**

976 confirmed:

- 314 by lab
- 662 by epi link

142 deaths:

- 2016: 17
- 2017: 103
- 2018: 22

Cumulative CFR: 14.5

Diphtheria. Venezuela (b)

- In **2016**, 32 confirmed cases were reported in five states
- In **2017**, 786 confirmed cases were reported in 22 states and the Capital District .
- In **2018**, 9 federal entities have reported 158 confirmed cases.
- Cases have been reported among all age groups; the majority of cases occurred among the 1-49 year age group while **the highest incidence rate occurred among the 5-19 year age group.**

Public health response in Venezuela

- Health authorities are intensifying epidemiological surveillance, investigation, medical care and vaccination.
- Continuous training of healthcare workers (based on the updated manual of standards, guidelines, and procedures for the management of the disease).



Cancillería 🇻🇪 @CancilleriaVE · 1
Con la participación y asesoría de @opsoms Pdte. @NicolasMaduro anunció que desde el 6-04 al 13-04 realizará jornada de inmunización con vacunas como la BCG, Hepatitis B, IPV, Polio Oral Bivalente, Pentavalente Trivalente, Antimalárica, Sarampión, Rubiola y Toxoide



Conclusions

- In the Region of the Americas, diphtheria is under control. However, two big outbreaks have been reported in Venezuela and Haiti.
- The presence of pockets of susceptible population related to low vaccination coverage and failure to comply with the cold chain regulations (mainly frozen vaccines), is associated with the appearance of diphtheria outbreaks.
- In countries with high vaccination coverage, due to poor natural reinforcement, the older population gradually becomes vulnerable to diphtheria by progressively diminishing their immunity to the disease.

2016:

**7,097 cases
reported at
global level**

Uso de Antitoxina Difterica (1)

- ATD se produjo por primera vez en la década de 1890 y todavía se está produciendo utilizando suero de caballos hiperinmunizados con toxoide diftérico
- La evidencia de la eficacia de ATD para el tratamiento de la difteria se basa en observaciones y estudios realizados hace varias décadas
- Las tasas de mortalidad para la difteria clínica frecuentemente excedieron el 50% en la era anterior a la antitoxina
- Casi tan pronto como estuvo disponible la ATD, la experiencia clínica mostró disminuciones dramáticas en la mortalidad en grupos de pacientes tratados con antitoxina en comparación con los pacientes tratados en hospitales que no usaban antitoxina
- **El tratamiento temprano es crítico.** La protección de la ATD es inversamente proporcional al tiempo de duración de la enfermedad antes de la administración

Uso de Antitoxina Difterica (2)

- La ATD neutralizara la toxina circulante (libre), pero no la toxina fijada a los tejidos. **Por este motivo debe administrarse la totalidad de las dosis terapéutica en una sola dosis**
- Puede administrarse por vía IM o IV; con la administración IV pueden alcanzarse más rápido las concentraciones sanguíneas terapéuticas de la antitoxina y por ello suele preferirse esta vía
- La dosis recomendada oscila entre **20.000 y 100.000 unidades**, según la extensión de las lesiones, pues la cantidad de toxina depende del tamaño de las membranas y del tiempo transcurrido desde el momento del comienzo de la enfermedad
- De ocurrir un caso en una embarazada el uso de la ATD deberá considerarse en base a un análisis del riesgo-beneficio
- **La ATD no esta indicada para la profilaxis**

La ATD actualmente disponible a través del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de Salud es producida por el Fabricante **VINS BIOPRODUCTS**


DIPHTHERIA ANTITOXIN B.P.

10 mL (Therapeutic - 10,000 I.U.)

Single Dose

Each mL contains:
 Enzyme refined, Equine Diphtheria antitoxic immunoglobulin fragments not less than 1000 I.U.
 Preservative : Cresol B.P. < 0.25% v/v
 Excipients : Sodium Chloride B.P.
 Stabilizer : Glycine B.P.
 For Intramuscular Use Only. Refer package insert for dosage.
 Store between 2°C to 8°C. Do not freeze.



Manufactured by:



VINS BIOPRODUCTS LIMITED
 Survey No: 117, Thimmapur (V), Kolhur (Mandal),
 Mahabubnagar (Dist.), Telangana, India - 509325

Warning: To be sold by retail on the prescription of a Registered Medical Practitioner only.

Code: 130201033
 A.V.No: 44AN/VL/01.00

  PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES PRECIOS DE LAS INMUNOGLOBULINAS Y PRUEBA DE TUBERCULINA PARA EL AÑO 2018		
INMUNOGLOBULINA	PRESENTACION	PRECIO PROMEDIO PONDERADO (AMP-VIAL-JER)
Antitoxina Diftérica (*)	Vial 10,000 IU	\$54.0000(*)

Precio Unitario para Antitoxina Diftérica Vial 10,000 IU es valido hasta el 30-Junio-2018.

Presentación de la ATD

Costo estimado en ATD por paciente grave

Costo por frasco de ATD: USD 54.00*

Costo total del tratamiento caso grave: USD 540

* No incluye:

- 1) Transporte de la ATD desde el fabricante (India) al país
- 2) Costo del recurso humano
- 3) Costo de insumos

Prospecto de la ATD

For the Medical Profession **DIPHTHERIA ANTITOXIN 10000 I.U. I.P/B.P.** **10 mL**

Composition:

Each mL contains:

Enzyme refined, Equine Diphtheria antitoxic immunoglobulin fragments not less than 1000 I.U.

Preservative : Cresol I.P./B.P. \leq 0.25% v/v

Excipients : Sodium Chloride I.P./B.P.

Stabilizer : Glycine I.P./B.P.

Description:

Diphtheria antitoxin is prepared by hyperimmunising Equines with diphtheria toxin/toxoid. Plasma obtained from hyperimmunised Equines which is rich in antibodies to diphtheria toxin is enzyme refined, purified and concentrated. The antitoxin has specific capacity of neutralizing toxin secreted by *Corynebacterium diphtheriae*, the causative organism of diphtheria.

Pharmacodynamic/Pharmacokinetics

Not applicable.

Use in prophylaxis:

The use of diphtheria antitoxin is not recommended for prophylaxis as its protective effect is of short duration (1 to 2 weeks only) and furthermore, it may cause sensitization to horse sera. Instead, the contacts of diphtheria patients should receive a dose (0.5 mL) of adsorbed diphtheria vaccine (Diphtheria vaccine, adsorbed PTAP), or adsorbed diphtheria - tetanus vaccine, (D-T vaccine adsorbed PTAP, which protects against both diphtheria and tetanus) and followed after 1 to 2 months with the second dose. Prophylaxis with diphtheria vaccine gives protection for many years and is practically free from reaction.

Use in treatment:

A dose of 10,000 to 30,000 I.U. of diphtheria antitoxin may be injected intramuscularly in mild to moderately severe cases of diphtheria and upto a maximum of 100,000 I.U. in severe cases after testing serum sensitivity (see below for reactions to horse serum). I.V. route is the preferred route of administration in severe cases. In that case Diphtheria Antitoxin is mixed in 250 to 500 mL of normal saline and administered over 2-4 hours. In addition, antibiotics & corticosteroids may be administered. It is advised that after recovery from diphtheria, patients should be actively immunised for long term protection by the use of two doses at an interval of 1 to 2 months with adsorbed diphtheria vaccine or with adsorbed diphtheria - tetanus vaccine.

Reactions to Equine serum:

Injection of diphtheria antitoxin in horse-serum-sensitive individuals can produce immediate reaction of acute anaphylaxis which could sometimes be fatal unless immediately countered by

injecting 1 mL of 1:1000 adrenaline intramuscularly. Every care should be taken to prevent this reaction. Before injection of diphtheria antitoxin, it is necessary to enquire from the patient (1) whether he/she has had injections of any serum before, (2) whether there is personal or family history of allergy i.e. asthma, eczema or drug allergy. The sensitivity of the patient to serum is tested by injecting subcutaneously 0.1 mL of diphtheria antitoxin diluted 1:10 and the patient is observed for 30 minutes for local and general reactions. If the test dose shows either local reaction such as wheal and flare or general anaphylactic reaction such as pallor, sweating, nausea, vomiting, urticaria or fall of blood pressure these should be treated with 1 mL of 1:1000 adrenaline (which should always be kept handy) before injecting the main dose of diphtheria antitoxin. Half the dose of adrenaline may be repeated 15 minutes later if necessary.

Dosage and Administration:

In allergic individuals Diphtheria antitoxin is to be injected 15 to 30 min. after administration of antihistamines such as injectable pheniramine maleate and injectable hydrocortisone intramuscularly. One mL of adrenaline (1:1000) may be injected intramuscularly at the same time as the antiserum. Administration of hydrocortisone or adrenaline may be repeated if necessary.

Adverse Effects:

In some cases symptoms such as itching, urticaria rash, pains in joints and muscles, fever, enlargement of lymph glands appear 7-12 days after the injection of diphtheria antitoxin. These should be treated with antihistamines and corticosteroids. Usually these symptoms of serum sickness last a few days and the patients recover without any complications.

Storage: Store at a temperature between 2°C to 8°C in a refrigerator. Do not freeze.

Presentation: Vials containing 10000 I.U. (10 mL).

Disposal: Left over Diphtheria Antitoxin 10000 I.U. and used empty vials should be discarded as biomedical waste.



Manufactured by:

VINS BIOPRODUCTS LIMITED

Survey No: 117, Thimmapur (V), Kothur (Mandal),
Mahaboobnagar (Dist.), Telangana, India - 509325

Code: 130202061 A.W.No: 14/AAW/PI/01.00 DT: 02.03.2016

Prospecto de la ATD (Traducción no oficial)

Composición: Cada ml contiene:

- Enzima refinada de fragmentos de Antitoxina Diftérica (ATD), no menos de 1000 Unidades Internacionales.
- Preservativo: Cresol I.P./B.P. $\leq 0.25\%$ v/v
- Excipientes: Cloruro de Sodio I.P./B.P.
- Estabilizador: Glicina I.P./B.P.

Descripción: La difteria antitoxina es preparada a través de la hiperinmunización equina con toxina diftérico. El plasma obtenido de equinos hiperinmunizados rico en anticuerpos contra la toxina diftérica es una enzima refinada, purificada y concentrada. La antitoxina tiene una capacidad específica para neutralizar la toxina excretada por el *Corynebacterium diphtheriae*, el agente causal de difteria.

Farmacodinámica / Farmacocinética: No aplica

Uso como profiláctico: El uso de la antitoxina como un profiláctico no está recomendado dado que su valor de protección es de duración corta (1 a 2 semanas solamente) y puede causar sensibilidad al suero equino. Por el contrario, los contactos de pacientes deben recibir una dosis de vacuna toxoide diftérico, seguido 1 o 2 meses después de una segunda dosis. La profilaxis con la vacuna de difteria puede dar protección por varios años y prácticamente no ocasiona reacciones.

Uso como tratamiento: Una dosis de 10.000 a 30.000 U.I. de antitoxina diftérica puede ser inyectada intramuscularmente en casos leves a moderados y hasta un máximo de 100.000 U.I. en los casos severos después de realizar la prueba de sensibilidad (Ver a continuación las reacciones al suero de caballo). La vía I.V. es la vía preferida para la administración en casos severos. En este caso la Antitoxina Diftérica se mezcla con 250-500 ml de solución salina normal y se administra en 2-4 horas. Además, antibióticos y corticosteroides pueden ser administrados. Es recomendable que después de la recuperación de la difteria, el paciente sea vacunado para lograr una protección a largo plazo a través de la administración de 2 dosis al 1 y 2 meses con toxoide diftérica.

Reacción al suero de caballo: La inyección de la antitoxina diftérica a personas sensibles al suero de caballo puede producir una reacción anafiláctica inmediata la cual algunas veces puede ser fatal a menos que sea contrarrestada con la administración de 1 ml de adrenalina IM de una dilución de 1:1000. Todos los cuidados deben ser tomados para prevenir esta reacción



Manufactured by:

ViNS BIOPRODUCTS LIMITED

Survey No: 117, Thimmapur (V), Kothur (Mandal), Mahaboobnagar (Dist.), Telangana, India - 509325

Code: 130202061 A.W.No: 14/AAW/PI/01.00 DT: 02.03.2016

Antes de la administración de difteria antitoxina, es necesario preguntar al paciente: 1) si ha recibido previamente suero, 2) si existe historia familiar o personal de alergias, como asma, eccema o alergia a medicamentos.

La evaluación de la sensibilidad del paciente al suero se realiza a través de la inyección subcutánea de 0.1 ml de antitoxina diftérica diluida 1:10 y se observa el paciente por 30 minutos para determinar si presenta reacciones locales o generales. Si presenta ya sea reacción local (pápula, enrojecimiento) o reacción anafiláctica como palidez, sudoración, náusea, vomito, urticaria, hipotensión debe ser tratado con adrenalina 1:1000, la cual debe mantenerse siempre disponible antes de inyectar la antitoxina. La mitad de la dosis de adrenalina debe ser repetida en 15 minutos más tarde si es necesario.

Dosis y administración: En individuos alérgicos la antitoxina difteria debe ser inyectada 15 a 30 minutos después de la administración de antihistamínicos tales como feniramina e hidrocortisona IM. Un ml de adrenalina (1:1000) puede ser inyectada IM al mismo tiempo se administra la antitoxina. La administración de hidrocortisona y adrenalina puede repetirse si es necesario.

Efectos adversos: En algunos casos síntomas como prurito, erupción, dolor en las articulaciones y músculos, fiebre, adenopatías 7-12 días después de la administración de la antitoxina. Estos síntomas deben ser tratados con antihistamínicos y esteroides. Usualmente los síntomas de la enfermedad del suero dura pocos días y el paciente se recupera sin ninguna complicación.

Almacenamiento: mantener en refrigeración a una temperatura entre 2°C a 8°C. No debe congelarse.

Presentación: Vial contiene 10.000 Unidades internacionales (10 ml).

Eliminación: Los restos de la antitoxina diftérica y frascos abiertos debe ser descartado como desecho biomédico

Conservación y manejo ATD

- Almacenar: **2 °C a 8 °C**
- **NO CONGELAR**
- Una vez que se abre una ampolla, la solución de suero ATD debe usarse de inmediato
- Los viales vacíos que se hayan usado deben descartarse como desechos biomédicos

Recomendaciones Generales

- Si la disponibilidad de ATD es limitada, utilice un rango de dosis inferior
- La dosis es la misma para niños y adultos
- No repita la dosificación
- La vía IV (preferido en casos severos) o IM (casos leves a moderados)
- La ATD se mezcla con 250-500 ml de SSN y se administra lentamente en 2-4 horas, monitoreando estrechamente la aparición de anafilaxis
- El personal que realiza la administración de la ATD debe contar con la capacitación y experiencia necesaria para tratar la anafilaxia, así como el equipo y los medicamentos necesarios

Rangos de dosificación sugeridos para el uso de la ATD

Dosis en Unidades	Dosis en frascos (De la presentación actualmente disponible a través del Fondo Rotatorio de OPS)	Vía de administración	Indicación
20 000 a 40 000	2 a 4 frascos	Intramuscular	Localización faríngea o laríngea con una duración de 48 horas o menos.
40 000 a 60 000	4 a 6 frascos		Localización cutánea*
			Localización nasofaríngea
80.000 a 100.000	8 a 10 frascos	Intravenosa	Enfermedad extensa con una duración de tres días o más, o con tumefacción difusa del cuello

ATD debe ser administrada sin demora en los siguientes casos:

A	Todos los casos de difteria respiratoria con <i>Corynebacterium diphtheriae toxigénico</i> confirmada por laboratorio
B	<p>Casos sospechosos. La difteria debe sospecharse fuertemente en un caso de apariencia tóxica y uno o más de los siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• No se ha establecido otro posible diagnóstico• Hay un deterioro clínico rápido• Existe antecedente de un viaje reciente a un área/país en donde la enfermedad es endémica o epidémica• Existe antecedente de haber estado expuesto a viajeros provenientes de áreas/países en donde la enfermedad es endémica o epidémica• Existen antecedentes de contacto reciente con ganado• Nunca ha sido vacunado o el esquema de vacunación es incompleto
C	Pacientes con lesiones aisladas o localizadas en la nariz, ojos, piel u otros sitios anatómicos de los que se aísla <i>C. diphtheriae</i> , y en los que hay signos de toxicidad sistémica (fiebre, taquicardia (miocarditis) y debilidad (neuropatía)). De lo contrario, el tratamiento con ATD no está indicado de forma rutinaria para el tratamiento de la infección cutánea por difteria en la piel; las secuelas toxigénicas son raras cuando la infección se limita a la piel y cuando el paciente está completamente vacunado con toxoide diftérico

Para casos graves (pacientes hospitalizados)

Primera elección – dosis		
Penicilina cristalina	Niños	100.000 - 200.000 UI/Kg/día IV cada 4 horas hasta la estabilización del paciente
	Adultos	100.000 - 200.000 UI/Kg/día IV cada 4 horas hasta la estabilización del paciente
Penicilina Procaínica	Niños	25.000 a 50.000 UI/Kg/día IM cada 12 horas hasta completar 14 días
	Adultos	800.000 UI IM cada 12 horas hasta completar 14 días
Para casos graves (pacientes hospitalizados) – alternativas (alergia a las penicilinas). (para niños o adultos)		
Clindamicina	40mg/kg/día total, IV, fraccionada a cada 6 horas (máximo 2.4g/d)	
Azitromicina	10mg/kg/día, VO o IV 1 vez al día. Duración 7 días	
Eritromicina	40-50 mg/Kg/día, VO máximo: 2 gr/día, administrar en dosis de 10-15 mg/Kg cada 6 horas, máximo 500 mg por dosis. Duración: 14 días.	

Para casos graves (pacientes hospitalizados)

Penicilina V (oral)	Niños	Para todas las personas: 50 mg/Kg/día, administrar en dosis divididas en 10-15 mg/Kg/dosis administradas cada 6 horas. Máximo: 500mg por dosis. Duración: 14 días.
	Adultos	
Eritromicina (oral)	Niños	40-50 mg/Kg/día, máximo: 2 gr/día, administrar cada 6 horas, máximo 500 mg por dosis. Duración: 14 días.
	Adultos	
Claritromicina (oral)	Niños	15 mg/Kg/día, máximo: 500mg/día, cada 12 horas. Duración: 14 días.
	Adultos	500mg cada 12 horas, duración 14 días
Azitromicina (oral)	Niños	10-12 mg/Kg una dosis diaria, máximo: 500mg/día duración: 5 días
	Adultos	500mg, diario, por 7 días

- Manejo al egreso -

- Al egreso del paciente el mismo debe cumplir los siguientes requisitos:
 - Estar afebril al menos 48 – 72 horas
 - No presentar ninguna complicación
 - Garantizar el tratamiento vía oral el resto de los días hasta completar los 14 días de tratamiento con azitromicina u otras alternativas
 - Realizar seguimiento clínico de posibles complicaciones por 14 días.

Quimioprofilaxis

Penicilina benzatínica (Intramuscular)	Menores de 6 años: 600.000 UI/im, dosis única ≥ 7 años de edad: 1.200.000 UI/im, dosis única
Eritromicina (Oral)	Niños: 40-50 mg/kg/día. Divididas en 4 dosis. Duración: 7 días Adultos: 1 g/día. Dividida en 4 dosis. Duración: 7 días
Azitromicina (Oral)	Niños: 10-12 mg/kg una dosis diaria. Máximo: 500 mg/ día. Duración: 5 días Adultos: 500mg una vez al día. Duración: 5 días



CONTACTOS: Miembros del hogar (todas las personas que ha dormido en la misma casa durante las **últimas 5 noches** antes del inicio de la sintomatología del caso). Cualquier persona con contacto cercano (**menos de 1 metro**) durante un tiempo prolongado (**más de 1 hora**) durante los **5 días previos al inicio de la enfermedad** (por ejemplo, cuidadores, parientes o amigos que visitan regularmente el hogar) . Personal médico expuesto a secreciones orales o respiratorias de un paciente