

# Difteria fatal importada en Hatonuevo, La Guajira, Colombia, enero de 2018:

## Reporte de caso

### Resumen

**Introducción:** la difteria es una enfermedad producida por cepas toxigénicas de *Corynebacterium diphtheriae*. La presentación de casos está facilitada por factores como la pobreza, el hacinamiento, esquemas de vacunación incompletos o inexistentes, entre otros. El objetivo del reporte de caso es presentar el primer caso de mortalidad por difteria importado en Colombia.

**Materiales y Métodos:** se realizó un reporte de caso de difteria. Reconstrucción de la historia del caso a partir de los datos de la historia clínica de las dos instituciones que atendieron al paciente. Recuperación de las muestras de cultivo para procesamiento y realización de PCR en tiempo real en el Laboratorio Nacional de Referencia. Se construye la línea de tiempo con la investigación de campo, la detección y el estudio de contactos cercanos.

**Resultados:** muerte de niño de tres años procedente de Maracaibo (Venezuela), por difteria laríngea. Cultivo negativo con PCR positiva para *Corynebacterium diphtheriae* con gen de la toxina diftérica positiva en muestras pre y postmórtem. Se realiza investigación de campo detectando 58 contactos, de los cuales uno tuvo un resultado positivo de PCR en tiempo real para *C. diphtheriae* con gen de la toxina diftérica positivo a partir de frotis faríngeo. Dos contactos familiares fueron positivos por PCR, lo cual amplificó el blanco para *C. diphtheriae*, pero no para el gen de la toxina. En una de esas muestras se pudo aislar *C. diphtheriae* biotipo mitis no toxigénica. No se evidencian nuevos casos. El menor recibió antibioticoterapia según perfil.

**Conclusiones:** se confirma caso importado de difteria fatal en un menor con antecedente vacunal desconocido, procedente de Venezuela, país que desde septiembre de 2016 ha reportado casos confirmados de difteria.

**Palabras claves:** difteria, *Corynebacterium diphtheriae*, PCR en tiempo real, vacunación, Reporte de caso.

## Introducción

La difteria es una enfermedad producida por la toxina diftérica secretada por cepas toxigénicas de *Corynebacterium diphtheriae*. Frecuentemente la infección afecta las vías respiratorias superiores, ulcerando la mucosa e induciendo lesiones inflamatorias como la pseudomembrana, que producen dificultades respiratorias de mal pronóstico. La toxina no sólo afecta el tejido infectado, sino también el miocardio y las neuronas motoras periféricas (1).

La enfermedad infecciosa clásica se propaga típicamente de persona a persona por las gotas respiratorias producidas por una persona infectada mediante tos o estornudos (2). *C. diphtheriae* es un bacilo grampositivo pleomórfico que se forma en empalizada, catalasa positivo, no forma esporas y es no motil. Se subdivide en cuatro biotipos: mitis, intermedius, gravis y belfanti. Estas subespecies asociadas a difteria deben ser infectadas por bacteriófagos lisogénicos ( $\beta$  tox<sup>+</sup>) para poder sintetizar la exotoxina diftérica (2) .

Del 2010 al 2016, se han confirmado 7.101 casos de difteria en el mundo. Los mayores notificadores corresponden al sudeste asiático, con un 56,5 % y África con el 40,4 %. La región de las Américas aportó el 0,6 % de los casos. Desde julio de 2016, hasta la semana epidemiológica 16 de 2018, se ha presentado un brote activo de difteria en la República Bolivariana de Venezuela, con 1.716 casos sospechosos notificados, de los cuales, 1.086 fueron confirmados y 160 fueron fallecimientos (10). En el presente siglo, el Sistema de Vigilancia en Salud Pública de Colombia –Sivigila-, ha reportado 17 casos distribuidos en los años 2000, 2002, 2003 y 2005 (3).

La situación epidemiológica que se presenta en Venezuela; los altos flujos migratorios, aunado a la ausencia de notificación de casos de difteria en Colombia por un largo periodo, fenómeno que afecta a las nuevas generaciones de médicos, quienes desconocen la presentación clínica de esta enfermedad; son factores que aumentan el riesgo para la salud pública de los colombianos.

En este reporte de caso se presenta el primer caso importado fatal de difteria en el país, contextualizando la descripción clínica, epidemiológica y de laboratorio de este evento que se identificó en la notificación regular del Sivigila. Según los lineamientos establecidos en el

Protocolo nacional de vigilancia para el evento de difteria, la notificación fue tardía, al igual que las acciones de investigación de campo y control.

Las pruebas diagnósticas utilizadas para confirmar la infección incluyen el aislamiento de *C. diphtheriae* por cultivo y la prueba Elek de los aislamientos para evaluar la producción de toxina diftérica. La Reacción en cadena de la polimerasa/ Polymerase Chain Reaction (PCR) en tiempo real, permite la detección del gen de la toxina diftérica (*tox*); sin embargo, no confirma si el organismo está produciendo la toxina. Esta técnica es particularmente útil si los microorganismos no viables están presentes en las muestras clínicas que se obtienen de un paciente después de que se ha iniciado la terapia o profilaxis (4).

## **Metodología**

Reporte de caso, estudio descriptivo observacional. La información sobre la evolución clínica y terapéutica del caso fueron consultados en las historias clínicas de las Instituciones Prestadoras de Servicios en Salud (IPS) de primer y segundo nivel de Hatonuevo y San Juan del Cesar donde se manejó al paciente. La información epidemiológica y los datos de identificación fueron tomados de la investigación epidemiológica de campo y del informe de las acciones desplegadas por la entidad territorial de La Guajira. Los resultados de la información diagnóstica fueron consultados en los reportes de los resultados de las muestras pre y postmórtem del caso y los frotis faríngeos de contactos emitidos por el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) del Instituto Nacional de Salud (INS).

Las fuentes de información fueron integradas en orden cronológico, construyendo la línea de tiempo con los periodos de incubación y transmisión, determinando la fuente de infección del caso y los posibles casos. Lo anterior con el fin de evaluar la presentación clínica, epidemiológica y el diagnóstico de la difteria en Colombia.

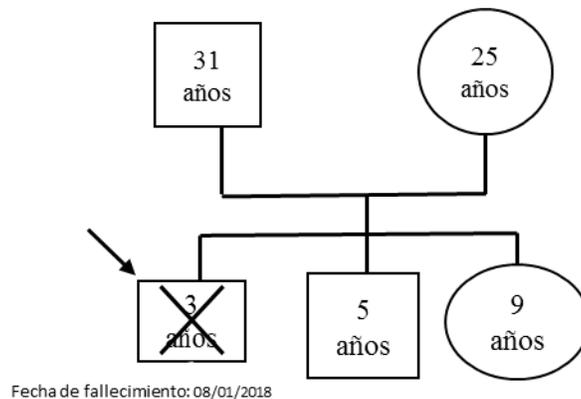
El presente reporte de caso se construye con base en la recolección y procesamiento de información proveniente de las historias clínicas, reportes de laboratorio e investigación epidemiológica. De acuerdo con la Resolución 08430 de 1993 no se incurre en riesgos para la salud de la población en el desarrollo del mismo. Se garantiza la confidencialidad de los datos personales que identifiquen al paciente y contactos.

## Resultados

### Información del paciente

Menor de tres años, de sexo masculino, procedente y natural de Maracaibo, Venezuela, que ingresó a Colombia el 27 de diciembre de 2018 con sus padres y dos hermanos de cinco y nueve años. Ingresan a Colombia a pasar las festividades de fin de año en el barrio 15 de febrero de Hatonuevo, La Guajira, donde vive la familia paterna.

Figura 1. Familiograma del caso de difteria, Hatonuevo, La Guajira



Fuente: IEC SMS y SDS.

### Hallazgos clínicos

El niño es llevado el 05 de enero de 2018 al servicio de urgencias del Hospital Nuestra Señora del Carmen ubicado en el municipio de Hatonuevo, La Guajira, en compañía de su padre. Presenta cuadro de 12 horas de evolución caracterizado por dificultad respiratoria, tos seca productiva, fiebre no cuantificada, disociación toraco-abdominal. Al examen físico se encuentran amígdalas eutróficas sin placas, sibilancias pulmonares y crépitos en ambos campos pulmonares, sin respuesta a las micronebulizaciones con bromuro de ipratropio y bromhidrato de fenoterol. Se le administró dexametasona intramuscular (IM) e hidrocortisona intravenosa (IV). Se emite como diagnóstico presuntivo: Síndrome de dificultad respiratoria secundario a crisis asmática recurrente.

El paciente fue remitido ese mismo día (05 de enero) a la Clínica San Juan Bautista, de segundo nivel, en el municipio de San Juan de Cesar, La Guajira, ingresando a las 21:07 horas. En la anamnesis, el padre del menor refirió que desde hace tres días el paciente venía presentando tos seca, sin cianosis, ni picos febriles; sin embargo, en las últimas 24 horas, refiere que inicia con tos productiva de “color verdoso acompañado de vómito con flema”.

Al examen físico se encuentra tórax simétrico con tirajes. En valoración por pediatría del 06 de enero (08:37 horas) se encuentra paciente masculino de tres años, en regular estado general y nutricional (peso 10 kilogramos), tirajes subcostales, pulmones sibilantes y crepitantes. La radiografía de tórax evidencia infiltrado parahiliar y basal derecho con tendencia a la consolidación. El cuadro hemático reporta leucocitosis, hemoglobina 10 g/dl, proteína C reactiva 69,5 mg/L, gases arteriales: pH: 7.406, PCO<sub>3</sub>: 33.6, PO<sub>2</sub>: 113.2, HCO<sub>3</sub>: 20.6 (Alcalosis respiratoria compensada con acidosis metabólica). Le iniciaron antibioticoterapia con ampicilina-sulbactam, 380 mg, vía IV cada seis horas; micronebulizaciones, metilprednisolona, acetaminofén y dipirona. Deciden trasladar el paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) pediátrica donde presenta cuadro de laringo-traqueo-bronquitis cuatro horas después. Se adicionó al manejo claritromicina, 90 mg por vía IV, cada 12 horas.

### **Evolución diagnóstica**

El paciente no presenta mejoría del patrón respiratorio, continua con tiraje universal, quejido, aleteo nasal, utilización de músculos accesorios sin respuesta satisfactoria al tratamiento. Se decide realizar intubación endotraqueal 24 horas después (06/01/2018, 20:54 horas). Durante el procedimiento se observa exudado blanquecino en amígdalas, orofaringe y epiglotis inflamada, edematizada, de fácil sangrado, orientando a una posible epiglotitis por *Haemophilus Influenzae* con obstrucción de la vía aérea. No se descarta difteria en el diagnóstico diferencial.

Se colecta hisopado faríngeo y se solicita cultivo. La muestra fue sembrada en agar sangre y se obtuvo un aislamiento de *Burkholderia cepacia* resistente a ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam y cefoxitina, con sensibilidad intermedia a ceftriaxona, imipenem, ciprofloxacina, y sensible a ceftazidima, cefepima, doripenem, meropenem, amikacina, gentamicina y tigeciclina. La muestra no se sembró en agares selectivos para corynebacterias inmediatamente, por no

sospechar en ese momento de difteria, por lo tanto, la muestra fue almacenada y congelada antes de ser remitida al LNR.

El 07 de enero de 2018, a las 20:43 horas (12 horas después de la intubación endotraqueal) se evidencia un aumento de volumen en la región submandibular derecha; amígdalas con membranas amarillas, con exudados y congestivas. No se aprecian lesiones petequiales. Se suspende el tratamiento instaurado y se inicia penicilina cristalina 600.000 Unidades Internacionales (UI) cada seis horas y claritromicina. De acuerdo con los hallazgos se planteó una impresión diagnóstica de difteria laríngea como complicación de una difteria faríngea, que inició con amigdalitis, epiglotitis, estridor y dificultad respiratoria. Sin embargo, ante la sospecha de epiglotitis por *H. influenzae* y *C. diphtheria*, se le sigue administrando antibioticoterapia con penicilina y claritromicina. Los hemocultivos fueron negativos a las 48, 72 y 120 horas de incubación.

### **Evolución y respuesta a manejo**

Paciente en su tercer día de hospitalización (07/01/2018, 08:43 horas) con cuadro de broncoespasmo, tiraje universal, aleteo nasal, polipnea con sibilancia intensa o diseminada en ambos campos pulmonares y retracciones intercostales. Presenta hiperglicemia relacionada con posible sepsis, por lo que se suspende la penicilina y se cambia a: meropenem (360 mg, cada 8 horas) y vancomicina (180 mg, cada 6 horas por vía IV).

Paciente que dos horas después evoluciona a cuadro clínico con epistaxis y drenaje sanguinolento por sonda orogástrica, broncoespasmo grave, que no se resuelve con inhaladores ni esteroides endovenosos. El niño presenta saturación de oxígeno por debajo de 70 %, bradipnea severa, parámetros ventilatorios elevados, descompensación ventilatoria que lo lleva a paro cardiorrespiratorio. Fallece a las 21:45 horas del 08 de enero de 2018. Se indica tomar muestra para cultivo de secreción de tubo endotraqueal y faríngea. Se consideró realizar necropsia clínica con el fin de estudiar y confirmar el cuadro clínico pero el familiar se negó a realizar el procedimiento.

### **Evaluación diagnóstica microbiológica**

En el análisis microbiológico post mortem del hisopado faríngeo se encontraron bacilos Gram positivos en forma de empalizada. No se realizó coloración de Albert, ni se cultivó en la institución donde falleció el paciente. Las muestras pre y post-mórtem fueron conservadas en congelación antes de ser remitidas al LNR para realizar el cultivo *Corynebacterium* spp., llegando al LNR del INS a 3,8° centígrados.

El LNR realizó cultivo en agar cistina telurito potásico, 13 días después de haber obtenido las muestras con resultados negativos de la secreción bronquial, hisopado y secreción de tubo endotraqueal post mórtem. Las tres muestras fueron positivas por PCR en tiempo real para *C. diphtheriae* y positiva para el gen de la toxina diftérica.

La muestra pre mórtem de hisopado faríngeo (tomada el 06 de enero de 2018) fue enviada diez días después de haberse obtenido el espécimen al LNR, con el fin de confirmar el resultado de las muestras post mórtem, situación que dificultó el aislamiento bacteriano. La muestra fue positiva por PCR en tiempo real para *C. diphtheriae* y positivo para el gen de la toxina diftérica.

### Acciones en salud pública

Para finales del 2017 y comienzos del 2018, se realizó asistencia técnica presencial a La Guajira con el fin de fortalecer el proceso de vigilancia del evento. Al ser confirmado el caso importado de difteria fatal fue notificado al Centro Nacional del Enlace por el Grupo de Gestión del Riesgo, Respuesta Inmediata y Comunicación del Riesgo del INS.

En la investigación epidemiológica de campo realizada el 09 de enero de 2018, se establecieron antecedentes vacunales desconocidos. Se obtuvo un censo de siete contactos familiares, pero no fue posible administrar profilaxis al núcleo familiar del menor, debido a que viajaron a Maracaibo, Venezuela. Los Centros Nacionales de Enlace de Colombia y Venezuela se comunicaron al respecto.

Tabla 1. Censo de los contactos directos, caso importado de difteria fatal, Hatonuevo, La Guajira

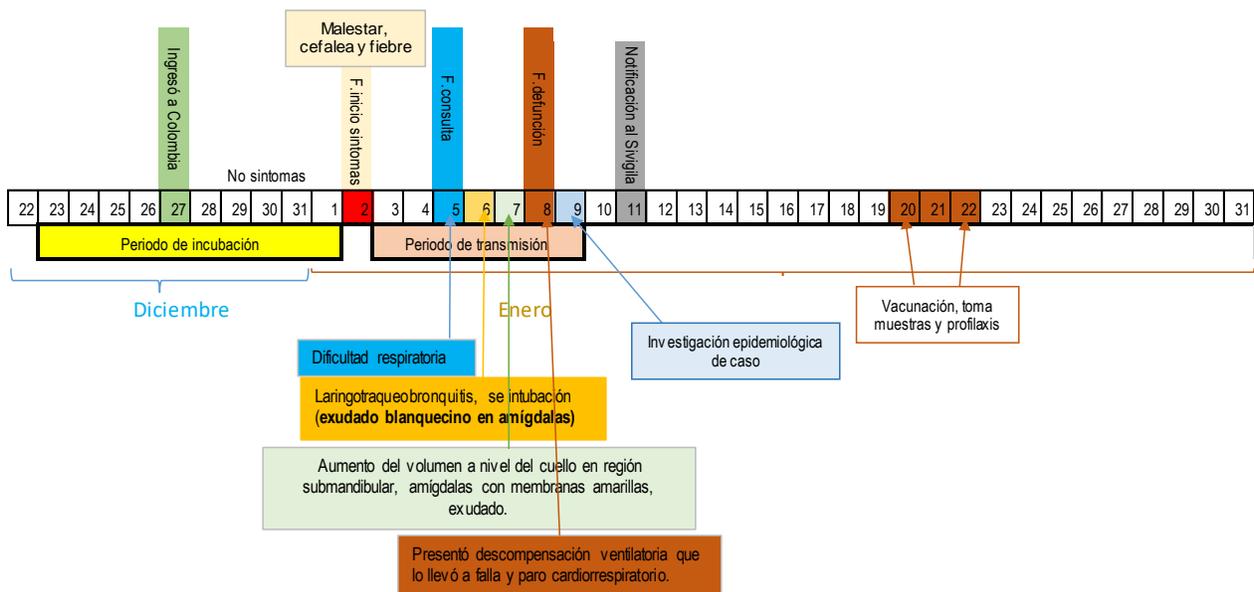
Tipo de contacto	No contactos	Antecedente vacunal	Vacunado	Fecha vacunación	Toma hisopado nasofaríngeo	Profilaxis	Fecha profilaxis
------------------	--------------	---------------------	----------	------------------	----------------------------	------------	------------------

<b>Hatonuevo</b>	Familiares	7	No	Si	20/02/2018	Si	Si	22/02/2018
<b>Hatonuevo</b>	Institucional, ESE nivel I	9	No	Si	20 y 21/02/2018	Si	Si	22/02/2018
<b>San Juan del Cesar</b>	Institucional Clínica	42	No	Si	20/02/2018	Si	Si	10/01/2018

Fuente: IEC SMS y SDS.

Un contacto familiar (primo de cinco años del caso fatal), que compartió actividades lúdicas con el paciente, desde su llegada a Hatonuevo el 27 de diciembre de 2018, hasta la fecha de consulta al servicio médico el 05 de enero de 2018), presentó resultado positivo de PCR en tiempo real para *Corynebacterium diphtheriae*, con gen de la toxina diftérica positivo a partir del frotis faríngeo. El contacto se encontraba asintomático, no se pudo aislar él microorganismo. Dos contactos familiares más, identificados como tía política y tío, fueron positivos para PCR, lo cual amplificó el blanco para *C. diphtheriae*, pero no para el gen de la toxina. En una de estas muestras se pudo aislar *C. diphtheriae* biotipo mitis no toxigénica. En estos contactos no se documentó el periodo de tiempo compartido con el caso.

Figura 1. Línea de tiempo del caso fatal importado de difteria, Hato Nuevo, La Guajira, 2018



Fuente: IEC SMS y SDS.

## Discusión

La presentación clínica del caso es consistente con un caso atípico de difteria laríngea, una manifestación reconocida, pero poco común. Como infección primaria, la difteria laríngea presenta síntomas obstructores que incluyen tos seca y aflicción inspiratoria progresiva, la pseudomembrana puede extenderse a la tráquea, bronquios y bronquiolos que conducen a graves limitaciones en el flujo de aire y bronconeumonía (5).

La coexistencia de portadores asintomáticos de cepas toxigénicas y no toxigénicas ha sido reportada en estudios de casos confirmados por el laboratorio, y aunque se desconoce la razón de este fenómeno, la lisogenización con el fago específico puede convertir cepas no toxigénicas en toxigénicas (6). Las cepas no toxigénicas han sido reportadas en casos de endocarditis, osteomielitis y artritis séptica, por lo tanto, la profilaxis disminuye el riesgo de lisogenización y el riesgo de enfermar por un aislamiento productora o no de toxina (7, 8). Este caso confirma la diseminación de *C. diphtheriae* en la población circundante al identificarse portadores y también, la disponibilidad de población susceptible no vacunada inmigrante y emigrante que pueden facilitar la propagación de la enfermedad.

El cultivo es la prueba confirmatoria de difteria, debido a que la bacteria debe ser sometida a la prueba modificada de Elek para confirmar la producción de toxina por inmunoprecipitación con la antitoxina diftérica (2). Actualmente la PCR en tiempo real que se utiliza en Colombia para el análisis de muestras y de aislamientos, busca los blancos de especie con el gen *rpoB* (subunidad B de la RNA polimerasa) para *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* que corresponden a especies toxigénicas, y un blanco *tox* para la búsqueda de la subunidad A del gen de la toxina diftérica, prueba estandarizada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades / Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>1</sup>. Debido a que el paciente inició tratamiento antimicrobiano antes de la toma de muestras y además estas fueron mal conservadas, la PCR en tiempo real fue la técnica idónea para encontrar directamente al microorganismo en las tres muestras tomadas al caso.

Las muestras fueron almacenadas en congelación, factor que inhibe el crecimiento del microorganismo. La conservación de los especímenes debe realizarse a temperatura ambiente

---

<sup>1</sup> Técnica no publicada

si la muestra va a ser procesada antes de 24 horas, o de 2-8°C después de las 24 horas del procesamiento sólo si es transportada en Amies. También está indicado mantener a temperatura ambiente el hisopado si el medio de transporte es sílica gel (9).

Para catalogar el caso como difteria se consideraron los siguientes criterios:

- 1) De acuerdo con el reporte epidemiológico de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), entre 2016 y el primer trimestre de 2018, se confirmaron 1.086 casos en Venezuela, con una tasa de letalidad acumulada del 14,5 %, presentando un brote activo de difteria, país de donde procede el caso fatal.
- 2) El cuadro clínico respiratorio agudo inició con amigdalitis, epiglotitis de fácil sangrado y edema, acompañado de un aumento en el volumen del cuello, y posterior aparición de amígdalas con membranas amarillas, con exudado y sospecha de compromiso miocárdico, sin laboratorio de enzimas cardíacas.
- 3) A pesar del no aislamiento del microorganismo por cultivo, la PCR en tiempo real otorgó evidencia de *C. diphtheria* con el gen de toxina positivo junto a los hallazgos clínicos y epidemiológicos.
- 4) No se tiene evidencia de los antecedentes de vacunación del caso.

De acuerdo con lo expuesto, este es el primer caso fatal de difteria que se presenta en territorio colombiano, importado de población venezolana, confirmado por criterios clínicos y epidemiológicos apoyados en la evidencia del laboratorio por la amplificación de blanco del *rpoB* de *C. diphtheriae* con gen de la subunidad A de la toxina positiva, sin obtención del aislamiento por inicio de tratamiento antimicrobiano antes de la toma de muestra. Debido a esto, no se pudo identificar el biotipo ni la producción la toxina por la prueba de Elek. Este reporte de caso complementa y realiza precisiones en relación con la actualización epidemiológica publicada por la OPS/OMS en 2018 (10).

Antes de la introducción de la vacuna antitoxina diftérica y de otras medidas terapéuticas, la difteria fue una de las principales causas de morbi-mortalidad en niños. La incidencia de la

enfermedad ha declinado ante la inmunización activa, intervención colectiva que contribuyó en la disminución de las tasas de mortalidad asociadas a esta enfermedad. A pesar de esto, la difteria es endémica en muchas regiones del mundo, en especial en algunos países de Latino América, situación de riesgo relacionada con los altos flujos migratorios, las condiciones socioeconómicas e inmunitarias que facilitan la circulación del agente causal y posibles nuevos brotes en países que no habían presentado casos de difteria en la última década. Este escenario se evidencia en la República de Venezuela, donde se presentó un brote activo de difteria desde julio de 2016, que ha impactado países vecinos como Brasil desde 2017, y ahora a Colombia, donde se ha presentado el primer caso fatal importado de difteria.

En Colombia, se presentaron dificultades en la vigilancia del evento. Entre las barreras para la adecuada notificación, manejo clínico, vigilancia y control de este evento, se encuentra que las nuevas generaciones de médicos desconocen la presentación clínica y no están suficientemente sensibilizados con respecto a esta enfermedad. Esta realidad se atribuye a la no presencia de casos en la última década en Colombia. Este escenario incrementa el riesgo sobre la salud pública de los colombianos, siendo fundamental fortalecer la adherencia en acciones de vigilancia como toma de profilaxis y vacunación, entre otras.

A pesar de las dificultades que se presentaron en la realización de las acciones de control desplegadas tardíamente, no se presentaron nuevos casos; sin embargo, si se confirmó la presencia de portadores asintomáticos. Es importante considerar la situación epidemiológica de Colombia, donde no se tenía circulación de corinebacteriófago y se cuenta con adecuadas coberturas de vacunación con DPT que han frenado la diseminación de esta enfermedad.

Con el propósito de continuar fortaleciendo las acciones de vigilancia en salud pública encaminadas a proteger a la población de esta enfermedad resulta pertinente seguir las recomendaciones de la OPS direccionadas a la detección precoz de casos sospechosos, alta cobertura en las tasas de vacunación y difusión de orientaciones para el adecuado manejo clínico.

## **Financiación**

No se utilizaron fuentes de financiamiento para la realización del artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo en el trabajo realizado.

## Referencias

1. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, Tzinslering VA, Yakovlev AA. The pathology of diphtheria. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181 Suppl 1:S116-20.
2. Burkovski A. *Corynebacterium diphtheriae* and Related Toxigenic Species. 1 ed: Springer Netherlands; 2014.
3. World Health Organization. Diphtheria reported cases [Internet] 2018 [cited april 22 of 2018]. Available from:  
[http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidenceidiphtheria.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidenceidiphtheria.html)
4. CDC. Chapter 1 Diphtheria. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention. 2008.
5. Ganeshalingham A, Murdoch I, Davies B, Menson E. Fatal laryngeal diphtheria in a UK child. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(8):748-9.
6. Simmons LE, Abbott JD, Macaulay M, Elizabeth Jones A, Ironside AG, Mandal BK, et al. Diphtheria carriers in Manchester: simultaneous infection with toxigenic and non-toxigenic mitis strains. *The Lancet*. 1980;315(8163):304-5.
7. Hirata R, Jr., Pereira GA, Filardy AA, Gomes DL, Damasco PV, Rosa AC, et al., Potential pathogenic role of aggregative-adhering *Corynebacterium diphtheriae* of different clonal groups in endocarditis. *Brazilian journal of medical and biological research / Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2008;41(11):986-91.
8. Puliti M, von Hunolstein C, Marangi M, Bistoni F, Tissi L. Experimental model of infection with non-toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae* and development of septic arthritis. *Journal of medical microbiology*. 2006;55 (Pt 2):229-35.
9. Kim-Farley RJ, Soewarso TI, Rejeki S, Soeharto, Karyadi A, Nurhayati S. Silica gel as transport medium for *Corynebacterium diphtheriae* under tropical conditions (Indonesia ). *Journal of clinical microbiology*. 1987;25(5):964-5.
10. PAHO/WHO. Epidemiological Update Diphtheria 16 April 2018. Pan American Health Organization / World Health Organization. [Internet] 2018 [cited april 23 of 2018]. Available from:

[https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14256%3A16-april-2018-diphtheria-epidemiological-update&catid=2103%3ARecent-epidemiological-alerts-updates&Itemid=42346&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14256%3A16-april-2018-diphtheria-epidemiological-update&catid=2103%3ARecent-epidemiological-alerts-updates&Itemid=42346&lang=en)