

Vacuna contra la difteria

Documento de posición de la OMS

En cumplimiento de su mandato de proporcionar orientación a los Estados Miembros en cuestiones de políticas de salud, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra las enfermedades que tienen repercusión en la salud pública internacional. Estos documentos se ocupan principalmente del uso de vacunas en programas de inmunización de gran escala; las vacunaciones limitadas, como las realizadas principalmente en el sector privado, pueden ser un complemento valioso a los programas nacionales, pero no son el objeto principal de estos documentos sobre políticas. Los documentos de posición resumen la información básica fundamental sobre las vacunas y las enfermedades correspondientes, y concluyen exponiendo la posición actual de la OMS acerca de su uso en el ámbito mundial. Han sido examinados por varios expertos de la OMS y externos y han sido concebidos para uso principalmente por funcionarios de salud pública y directores de programas de inmunización de los países. No obstante, pueden interesar también a los organismos internacionales de financiación, a las industrias fabricantes de vacunas, a la comunidad médica y a los medios de divulgación científica.

Resumen y conclusiones

La difteria es una enfermedad potencialmente grave ocasionada por bacterias productoras de exotoxinas de la especie *Corynebacterium diphtheriae*. La toxina bacteriana, responsable de la morbilidad y mortalidad por difteria, puede generar pseudomembranas obstructivas en las vías respiratorias altas (laringitis diftérica) o provocar daños en el miocardio y en otros tejidos. Se han descrito epidemias de difteria devastadoras que han afectado principalmente a los niños en muchos países a lo largo de la historia. En países endémicos, la difteria se manifiesta, en la mayoría de las ocasiones, en casos esporádicos o en pequeños brotes epidémicos. Aunque la mayoría de las infecciones de *C. diphtheriae* son asintomáticas o su evolución clínica es relativamente leve, se han notificado tasas de letalidad altas (>10%) incluso en brotes recientes.

Las vacunas contra la difteria se basan en el toxoide diftérico, una toxina bacteriana modificada que induce la formación de una antitoxina protectora. El toxoide diftérico combinado con vacunas contra el tétanos y la tos ferina (DTwP) ha formado parte del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS desde su concepción en 1974. Durante el periodo 1980–2000, el número de casos de difteria notificados se redujo en más de un 90%. La duración media de la protección inducida tras la serie de vacunación primaria es de alrededor de 10 años. La inmunidad protectora puede reforzarse mediante la exposición a cepas circulantes de *C. Diphtheriae* tóxigena. En situaciones en las que no se produce un refuerzo natural, es preciso administrar dosis de refuerzo del toxoide diftérico después del periodo de lactancia y la edad de escolarización primaria para mantener la inmunidad protectora.

La difteria continúa siendo un problema significativo de salud infantil en países con una cobertura deficiente del PAI. En los países con una cobertura alta del PAI y escaso refuerzo natural, como la mayoría de los países industrializados, una gran proporción de

la población adulta se hace gradualmente vulnerable a la difteria al disminuir progresivamente su inmunidad a la enfermedad.

La existencia de casos de difteria refleja una cobertura insuficiente del programa nacional de inmunización infantil. Por consiguiente, es preciso detectar los obstáculos que impiden una administración óptima de las vacunas y poner en práctica medidas enérgicas para mejorar la cobertura de la inmunización.

En países en los que la enfermedad deja de ser endémica gracias a una cobertura alta de la inmunización, la serie de vacunación primaria de tres dosis debe ampliarse con la administración de al menos una dosis de refuerzo. En algunas circunstancias epidemiológicas puede ser preciso revacunar a los adultos contra la difteria (y el tétanos) cada 10 años para mantener la inmunidad. Debe prestarse atención particular a la revacunación del personal sanitario.

Cuando sea preciso proporcionar un tratamiento profiláctico antitetánico a un paciente que ha sufrido heridas, en lugar de administrar únicamente el toxoide tetánico, deben administrarse ambos toxoides, diftérico y tetánico, para reforzar la inmunidad contra la difteria.

*Debe existir en todos los países un sistema de vigilancia epidemiológica que garantice la detección temprana de brotes de difteria, y todos los países deben tener acceso a instalaciones de laboratorio que permitan la identificación confiable de *C. Diphtheriae toxígena*.*

Deben existir en cada país o región cantidades suficientes de antitoxina diftérica para el tratamiento médico de la enfermedad.

Antecedentes

A lo largo de la historia, la difteria, caracterizada por producir brotes devastadores, ha sido una de las enfermedades infantiles más temidas. Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas o su evolución clínica es relativamente leve, muchos enfermos sufren obstrucción de las vías respiratorias causada por laringitis diftérica o miocarditis tóxica. Durante la gran epidemia de difteria que se produjo en Europa y los Estados Unidos en la década de 1880, se alcanzaron tasas de letalidad de hasta el 50% en algunas zonas. Durante la primera guerra mundial, las tasas de letalidad habían disminuido en Europa hasta alrededor del 15% principalmente debido al tratamiento común con antitoxinas. También durante la segunda guerra mundial asolaron Europa epidemias de difteria que ocasionaron alrededor de 1 millón de casos y 50 000 muertes en 1943. Se calcula que antes de la década de 1980, en que el toxoide diftérico llegó a ser fácilmente accesible, se producían cada año en los países en desarrollo alrededor de 1 millón de casos de difteria, con entre 50 000 y 60 000 fallecimientos anuales. Incluso en años recientes, se han notificado tasas de letalidad superiores al 10% en zonas endémicas.

El ser humano es el único hospedador natural de *C. diphtheriae*. La transmisión se produce únicamente por medio de gotículas y por contacto físico cercano. La difteria cutánea, muy contagiosa, es común en algunas zonas de los trópicos. En climas templados, la mayoría de los casos se producen durante la estación fría, mientras que en los climas cálidos la transmisión tiene lugar durante todo el año. En países donde la

difteria aún es endémica, ésta afecta sobre todo a los niños en edad preescolar y escolar. En la mayoría de los países industrializados, la difteria ha dejado de ser endémica: o bien ha desaparecido o bien se producen casos muy esporádicos. No obstante, es importante mantener una cobertura alta de vacunación contra la difteria tanto en niños como adultos, según se ha comprobado por los brotes de la enfermedad producidos en muchas partes del mundo, entre los que cabe destacar los sufridos por países de la ex Unión Soviética durante la década de 1990.

El agente patógeno y la enfermedad

C. diphtheriae es un bacilo grampositivo con forma de bastón delgado del que existen cuatro biotipos: *gravis*, *mitis*, *belfanti* e *intermedius*. En la patogenia de la enfermedad son importantes, además de la exotoxina bacteriana, componentes de la pared celular como los antígenos O y K. El antígeno O, termoestable, es común a todas las corinebacterias, mientras que el antígeno K, termolábil, es variable y permite diferenciar entre cepas particulares. Además, aunque el antígeno K es importante para la unión a la mucosa, la capacidad invasiva se ve favorecida por el factor de acordonamiento, un glucolípidio tóxico. El factor de virulencia más importante de *C. diphtheriae* es la exotoxina, un polipéptido mediado por bacteriófagos codificado por el cromosoma bacteriano y muy conservado. Fuera de la célula hospedadora, la exotoxina es relativamente inactiva, pero tras unirse a la célula e introducir en ella su fragmento B, no tóxico, se desprende un fragmento (A) de gran toxicidad que inhibe la síntesis celular de proteínas. La exotoxina de la difteria produce necrosis celular local y sistémica.

En la mayoría de los casos, la transmisión de *C. diphtheriae* a personas vulnerables no las hace enfermar sino que ocasiona una infección faríngea pasajera que los convierte en portadores de la bacteria. La contaminación de lesiones cutáneas puede ocasionar difteria cutánea; en ocasiones, también puede afectar a mucosas que no pertenecen al aparato respiratorio. Las lesiones cutáneas y de las mucosas son importantes fuentes de infección y pueden ocasionalmente generar difteria sistémica. Los síntomas de la difteria respiratoria se producen habitualmente tras un periodo de incubación de 1 a 5 días. La enfermedad evoluciona de forma relativamente lenta y se caracteriza por fiebre moderada y faringitis exudativa leve. En los casos graves, se forman gradualmente en la garganta las llamadas seudomembranas, reconocibles por su apariencia típica asimétrica y de color blanco grisáceo y por fuerte adherencia al tejido subyacente. Estas seudomembranas pueden extenderse a la cavidad nasal y la laringe, obstruyendo las vías respiratorias. La difteria laríngea, que se produce en ocasiones incluso sin afectación de la faringe, es una urgencia médica que con frecuencia exige practicar una traqueotomía.¹ La exotoxina absorbida a partir de las lesiones de la mucosa (o cutáneas) puede provocar daños toxicológicos en órganos como el miocardio, los riñones y el sistema nervioso.

El grado de absorción de la toxina depende en gran medida de la extensión de las lesiones de la mucosa. La OMS define las siguientes manifestaciones clínicas de la enfermedad, en orden creciente de riesgo de enfermedad sistémica inducida por la toxina: i) la forma catarral (eritema de la faringe, sin membranas), ii) forma folicular (manchas de exudados sobre la faringe y la amígdalas), iii) forma extendida (amígdalas y faringe posterior recubiertas por membranas), y iv) forma combinada (con afectación de más de un lugar anatómico, por ejemplo garganta y piel).

Antes de la introducción de la antitoxina en la década de 1890, las tasas de letalidad ocasionadas por algunos brotes de difteria alcanzaban o superaban el 50%. Aunque la antitoxina, la traqueotomía y las instalaciones modernas de cuidados intensivos han reducido espectacularmente las tasas de letalidad de la difteria cuando aparece de forma ocasional en países industrializados, su tasa de letalidad es aún alta en muchos países en desarrollo.

Durante los brotes epidémicos, el diagnóstico clínico basado en la presencia de faringitis con seudomembranas típicas es bastante confiable. Aunque se recomienda enérgicamente la investigación en laboratorio de los casos sospechosos, no debe retrasarse el tratamiento hasta recibir los resultados del análisis. El cultivo bacteriano es el principal medio de diagnóstico etiológico. Las muestras para cultivo deben obtenerse preferiblemente de los bordes de las lesiones de mucosas e inocularse en medios selectivos adecuados. Para determinar si las colonias sospechosas son productoras de toxina, puede utilizarse una reacción inmunológica de precipitina. La identificación de *C. diphtheriae* no debe basarse en la observación directa mediante microscopio de frotis de las lesiones sospechosas utilizando métodos de tinción tradicionales, sino que el gen de la toxina de la difteria puede detectarse directamente en muestras clínicas mediante técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa.

Para reducir las complicaciones y la mortalidad por difteria es fundamental aplicar un tratamiento urgente que se basa en la administración intramuscular o intravenosa de la antitoxina diftérica.¹ Los antibióticos (penicilina o eritromicina) no afectan a las lesiones productoras de exotoxina establecidas pero limitan la proliferación bacteriana adicional y la duración de la presencia de las corinebacterias que con frecuencia persiste incluso después de la recuperación clínica.

Respuesta inmunitaria protectora

La inmunidad frente a las formas graves de difteria localizada o sistémica se basa principalmente en la presencia de anticuerpos IgG contra la toxina, mientras que la protección específica frente al estado de portador y las formas leves de difteria localizada es inducida por anticuerpos dirigidos contra los antígenos K variables de la pared celular bacteriana. También puede intervenir la inmunidad mediada por células. No obstante, en ocasiones la infección no confiere inmunidad protectora.

Las concentraciones de antitoxina circulante inferiores a 0,01 UI/ml no confieren protección, las concentraciones de anticuerpos de 0,01 UI/ml pueden conferir cierto grado de protección y las concentraciones iguales o superiores que 0,1 UI/ml se consideran plenamente protectoras. Las concentraciones de anticuerpos iguales o superiores que 1,0 UI/ml se asocian con una inmunidad protectora duradera. Las antitoxinas transferidas al feto a través de la placenta confieren inmunidad pasiva al recién nacido durante los primeros meses de vida.

La inyección intradérmica de una cantidad mínima de la toxina diftérica (prueba de Schick) producirá en las personas vulnerables un eritema y esclerosis de al menos 1 cm de diámetro. Esta prueba cutánea se sustituye ahora por el análisis de indicadores serológicos de inmunidad para el que se requieren laboratorios especializados.

¹ *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2000 (WHO/FCH/CAH/00.1).

No se recomienda la administración profiláctica de la antitoxina diftérica.

La vacuna antidiftérica

La vacuna contra la difteria (toxoides diftérico) se elabora en numerosos países. Las etapas convencionales de fabricación de la vacuna son las siguientes: cultivo en medio líquido de cepas de *C. diphtheriae* productoras de toxina, esterilización del sobrenadante que contiene la exotoxina, conversión de la toxina en toxoide inducida por formalina, adsorción sobre sal de aluminio y, en el caso de viales multidosis que no contienen componente antitosferínico acelular (aP), adición de tiomersal como conservante. Se han elaborado vacunas que no contienen tiomersal en viales monodosis y pueden obtenerse en algunos países. Tras cada etapa se realizan los controles pertinentes de potencia y esterilidad. Por último, se analiza la potencia, toxicidad y esterilidad del producto resultante, el toxoide diftérico (D). La concentración de toxoide se expresa en unidades de floculación (Lf), la cantidad de toxoide que hace flocular una unidad de una antitoxina de referencia internacional. La potencia del toxoide se mide en unidades internacionales (UI) determinadas midiendo la cantidad de antitoxina neutralizante presente en cobayas inmunizadas previamente. Por ejemplo, según los requisitos de la OMS,² la potencia de la vacuna antidiftérica utilizada para inmunizar a niños no debe ser inferior a 30 UI por dosis. Para vacunar a niños mayores de 7 años y adultos se utilizan vacunas de menor potencia. Esta menor potencia del toxoide diftérico minimiza su reactogenicidad en el lugar de inyección pero es suficiente para provocar una respuesta de anticuerpos en niños de mayor edad y adultos.

Actualmente, el toxoide diftérico se proporciona casi exclusivamente en vacunas DT, en combinación con el toxoide tetánico (T), o en vacunas DTP, en combinación con componentes antitetánico y antitosferínico; con frecuencia se especifica el origen del componente antitosferínico: de células enteras (wP) o acelular (aP). El toxoide diftérico puede también combinarse con otros antígenos vacunales, como los de la hepatitis B y la *Haemophilus influenzae* de tipo b. Las vacunas que contienen toxoide diftérico deben almacenarse a alrededor de +4 °C (de 2 a 8 °C). No deben utilizarse las vacunas que hayan sido congeladas. Su administración es únicamente mediante inyección intramuscular.

Los toxoides diftérico y tetánico inducen respuestas inmunitarias por lo general satisfactorias en lactantes menores de 6 semanas; sin embargo, las vacunas DTwP o DTaP se recomiendan sólo para lactantes de 6 semanas o más, para mejorar la respuesta inmunitaria al componente antitosferínico. Tras la serie primaria de tres dosis de toxoide diftérico, prácticamente todos los lactantes cuentan con concentraciones protectoras de antitoxina. Se logran respuestas serológicas similares o mejores tras la vacunación primaria de adultos.

La mayoría de los estudios científicos utilizados para determinar la eficacia de la inmunización con el toxoide diftérico se han realizado en situaciones epidémicas. En estudios de casos y testigos realizados durante la epidemia de la década de 1990 que afectó a países de la ex Unión Soviética, se comprobó que tres o más dosis de toxoide fabricado en la Federación de Rusia indujeron una eficacia protectora del 95,5% (92,1–

² *Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines*. Serie de Informes Técnicos de la OMS, N.º 800, 1990, Anexo 2; *Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines* (Corregido en 2003). Serie de Informes Técnicos de la OMS, N.º 927, 2005, Anexo 5.

97,4%) en niños menores de 15 años. La protección aumentó hasta el 98,4% (96,5–99,3%) tras la administración de cinco o más dosis de esta vacuna.

El calendario recomendado de vacunación contra la difteria varía considerablemente entre países. Según el calendario del PAI de la OMS, la serie primaria de vacunas DTwP o DTaP debe administrarse en tres dosis, comenzando a partir de las seis semanas de vida, y en intervalos de al menos cuatro semanas. Si los recursos lo permiten, deben administrarse dosis adicionales tras completarse la serie primaria. Muchos programas nacionales de inmunización ofrecen una o dos dosis de refuerzo, por ejemplo una a los dos años de edad y otra entre los cuatro y los siete años.

Para niños de uno a siete años no inmunizados previamente, se recomienda el calendario siguiente: dos dosis con un intervalo de dos meses, y una tercera dosis de vacunas DTwP o DTaP entre seis y doce meses después. Para la inmunización primaria de niños mayores, adolescentes y adultos se recomienda el calendario siguiente, con la combinación dT: dos dosis con un intervalo de entre uno y dos meses, y una tercera dosis transcurridos entre seis y doce meses. Los habitantes de zonas no endémicas o de endemicidad baja deben recibir dosis de refuerzo de DT aproximadamente a los diez años de haber completado la serie primaria, y cada diez años durante el resto de su vida. Debe prestarse especial atención a la inmunización del personal de los servicios de salud que pueda estar expuesto a *C. Diphtheriae* por su actividad profesional. Las dosis de refuerzo pueden provocar respuestas inmunitarias incluso transcurridos de 25 a 30 años desde la dosis anterior, de modo que si la administración de una dosis de refuerzo se retrasa, no es preciso repetir la inmunización primaria. Cuando sea preciso proporcionar un tratamiento profiláctico antitetánico a un paciente que ha sufrido heridas, en lugar de administrar únicamente el toxoide tetánico, deben administrarse ambos toxoides, diftérico y tetánico, para reforzar la inmunidad contra la difteria.

Por desgracia, la infección por difteria no siempre confiere inmunidad protectora. Por consiguiente, las personas que han sufrido la enfermedad deben ser inmunizados activamente con toxoide diftérico durante su convalecencia.

Duración de la protección

Según estudios serológicos realizados en la década de 1980, una proporción alta de los adultos, al menos en Europa y los Estados Unidos, eran vulnerables a la difteria. La comparación internacional de este tipo de datos es compleja, debido a las diferencias entre países en términos de calendarios de inmunización infantil, inmunización de refuerzo durante el servicio militar, efecto de la exposición natural a *C. diphtheriae* toxígena y métodos serológicos utilizados. No obstante, hay una tendencia general a que aumente la vulnerabilidad con la edad, y en la mayoría de los países industrializados alrededor de la mitad de la población adulta es vulnerable a la difteria. El hecho de que los brotes de difteria en adultos sean relativamente escasos en países industrializados puede explicarse en parte por un efecto de inmunidad colectiva ocasionado por la alta cobertura (>70%) de la vacunación contra la difteria en las poblaciones infantiles. Sin embargo, continúan produciéndose brotes epidémicos incluso en países con una cobertura de inmunización de lactantes relativamente alta, lo cual puede deberse a vacunaciones primarias incompletas, inmunogenicidad reducida de la vacuna o limitaciones inherentes de la duración de la protección inducida por el toxoide. Los brotes recientes en África, Asia, Europa y América del Sur se han caracterizado por un

porcentaje alto de casos en adultos. En la epidemia de 1990–1997, que produjo 157 000 casos notificados en los países de la ex Unión Soviética, entre el 38 y el 82% de los casos afectaron a adultos. Al menos hasta 1986, la mayoría de estos países contaban con una cobertura de inmunización infantil alta, incluida una dosis de refuerzo del toxoide diftérico a los 14 a 16 años de edad.

Acontecimientos adversos

El toxoide diftérico es una de las vacunas más seguras que existen. Las reacciones graves son poco frecuentes y, hasta la fecha, no se han descrito reacciones anafilácticas atribuibles al componente antidiftérico. No obstante, son frecuentes las reacciones locales en el lugar de inyección, aunque las tasas notificadas difieren considerablemente (de <10 a >50%). La frecuencia de acontecimientos adversos varía en función de factores como el historial de vacunación, la concentración de antitoxina diftérica anterior a la vacunación y la dosis de toxoide administrada. Además, tiende a aumentar la frecuencia de las reacciones locales al toxoide diftérico conforme aumenta el número de dosis, y cuando se combina con el toxoide tetánico o con los toxoides tetánico y tosferínico. En adultos con concentraciones de antitoxina bajas, la causa más frecuente de reacciones locales eran las dosis de refuerzo con 12 Lf en lugar de 2 Lf del toxoide diftérico. A tenor de estas observaciones, se recomienda administrar una dosis baja de toxoide diftérico para la inmunización de personas de siete años o más. Se ha comprobado en estudios clínicos que las vacunas DT y DTaP son comparables en términos de reactividad, tanto local como sistémica, cuando se administran para la vacunación primaria de lactantes. Cuando se administran inyecciones de refuerzo de la DTaP, se observan reacciones locales de gran extensión entre el 1 y el 2% de los vacunados.

Posición general de la OMS sobre las vacunas

Las vacunas para uso en intervenciones de salud pública a gran escala deberán cumplir los requisitos de calidad actuales de la OMS;³ ser inocuas y producir un efecto significativo contra la propia enfermedad en todos los grupos de población objetivo; si se destinan a lactantes o niños de corta edad, adaptarse con facilidad a los calendarios y plazos previstos en los programas nacionales de vacunación infantil; no interferir significativamente con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente; estar formuladas de forma que cumplan limitaciones técnicas comunes, por ejemplo en términos de capacidad de refrigeración y almacenamiento; y tener precios adecuados para los diferentes mercados.

Posición de la OMS sobre las vacunas contra la difteria

El toxoide diftérico cumple satisfactoriamente todos los requisitos generales de la OMS mencionados.

Durante el periodo 1980–1990, la cobertura de la inmunización primaria contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP3) aumentó de un promedio mundial del 24% a más del 70%. Aunque las cifras son bastante inciertas, la drástica reducción del número de casos notificados de difteria, de 98 000 casos en 1980 a 9000 en 2000, es probablemente consecuencia de los impresionantes logros del PAI. No obstante, a pesar

³ Documento WHO/VSQ/GEN/96.02, disponible por medio del centro de documentación del IVB, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza, o bien en: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

de los esfuerzos internacionales de inmunización, aún existen países, sobre todo en el África subsahariana, en los que la cobertura de inmunización infantil con tres dosis de la DTP es inferior al 50% de la cohorte de nacimiento. En estas zonas, la mortalidad y morbilidad por difteria son aún inaceptablemente altas. Es fundamental proporcionar apoyo suficiente a estos países para eliminar los obstáculos que aún dificultan la administración eficiente de las vacunas.

En la mayoría de los casos, el toxoide diftérico se administra en una combinación fija con otras vacunas. En la vacunación infantil, se utiliza por lo general la DTwP o la DTaP, frecuentemente en combinación con otros antígenos administrados simultáneamente, como las vacunas contra *Haemophilus influenzae* de tipo b, la poliomielitis y la hepatitis B, para reducir el número de inyecciones. Esta práctica es acertada, siempre que los acontecimientos adversos sean poco frecuentes y se garantice la inmunogenicidad de cada uno de los componentes. Para la inmunización primaria de lactantes se recomienda administrar tres dosis de vacuna, comenzando a partir de las seis semanas de vida y con intervalos de al menos cuatro semanas.

La aparición de brotes locales de difteria en varios países desarrollados ha demostrado lo importante que es mantener una cobertura alta de los programas de inmunización infantil, así como el carácter precario de la inmunidad de los adultos a la difteria. La inmunidad de los adultos disminuirá probablemente más rápidamente en zonas en las que la exposición a cepas circulantes de *C. diphtheriae* toxígenas no proporcione ya un refuerzo natural suficiente de la inmunidad.

Para compensar la disminución del refuerzo natural, los países industrializados deberían complementar la serie primaria de inmunización administrada a los lactantes con dosis de refuerzo de toxoide diftérico administradas durante la infancia. La determinación del número y plazos óptimos de estas dosis de refuerzo debe basarse en la vigilancia epidemiológica además de consideraciones inmunológicas y programáticas. Las dosis de refuerzo pueden administrarse en diferentes momentos, como a los 12 meses de edad, al comenzar a asistir a la escuela y justo antes de dejar la escuela. Además de estas vacunaciones infantiles, puede ser necesario administrar a los habitantes de zonas no endémicas o con endemicidad baja inyecciones de refuerzo del toxoide diftérico en intervalos de alrededor de diez años para mantener la protección durante toda la vida. Según demostró la epidemia de 1991–1997, la difteria puede reaparecer en cuanto la cobertura de vacunación alcance niveles inferiores a un umbral crítico. La combinación de toxoide tetánico con la dosis para adultos de toxoide diftérico (dT) es la estrategia más racional de profilaxis contra la difteria y el tétanos. El leve aumento de la frecuencia de reacciones locales que se produce con esta combinación no debe disuadir de su uso como medida profiláctica antitetánica estándar en personas con lesiones.

El toxoide diftérico es una de las vacunas más antiguas de las utilizadas hoy en día. Su uso está bien asentado en todo el mundo y su proceso de fabricación es relativamente sencillo, de modo que el costo de la vacuna es bajo. A pesar de que genera frecuentes reacciones locales, ofrece ventajas muy superiores a los riesgos. No obstante, al haberse aumentado ahora el número de dosis recomendadas, es probable que aumente su reactogenicidad. Aunque el problema posiblemente pueda mejorarse mediante una purificación adicional del toxoide para eliminar las proteínas extrañas que lo acompañan, las vacunas antidiftéricas óptimas desarrolladas en el futuro deberán proporcionar una protección más duradera con menos inyecciones.

