

Vista creada el 21/09/2024 a las 06:51 h

MANUAL DE INMUNIZACIONES EN LÍNEA DE LA AEP

21. Difteria

SECCIÓN IV. Vacunas de la A a la Z

Actualizado en enero de 2024

Capítulo 21 - Difteria

1. [Puntos clave](#)
2. [Introducción](#)
3. [Epidemiología de la enfermedad](#)
4. [Tipos de vacunas, composición y presentación](#)
5. [Inmunogenicidad, eficacia y efectividad](#)
6. [Vías de administración](#)
7. [Indicaciones y esquemas de vacunación](#)
8. [Administración con otras vacunas y otros productos](#)
9. [Efectos adversos](#)
10. [Precauciones y contraindicaciones](#)
11. [Bibliografía](#)
12. [Enlaces de interés](#)
13. [Historial de actualizaciones](#)
14. Tablas y figura incluidas en el capítulo:

[Tabla 21.1. Vacunas combinadas de tétanos y difteria de carga antigénica estándar \(DTPa\) disponibles en España](#)

[Tabla 21.2. Vacunas de difteria trivalentes de carga antigénica reducida \(Tdpa\) disponibles en España](#)

[Tabla 21.3. Vacunas de difteria bivalentes de carga antigénica reducida \(Td\) disponibles en España](#)

[Tabla 21.4. Resumen de la vacunación frente a la difteria y el tétanos en niños y en adultos](#)

[Figura 21.1. Cobertura de vacunación \(estimada y real\) con tres dosis de toxoide diftérico \(DTP3\) y casos comunicados de 1980 a 2016 en el mundo](#)

Sugerencia para la citación: Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones (CAV-AEP). Difteria. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2024. [consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-21>

2

1. Puntos clave

- Es una enfermedad infecciosa endémica en algunas regiones de Asia, África, Caribe y Sudamérica en las que las coberturas vacunales son subóptimas. Actualmente está controlada en países occidentales, aunque en Europa se comunican algunos casos anualmente (tanto importados como autóctonos).
- La difteria es potencialmente mortal, transmisible de persona a persona y sus efectos sistémicos se deben a la acción de una potente exotoxina.
- Su sospecha clínica debe seguirse de un diagnóstico microbiológico preciso y de una notificación a las autoridades de Salud Pública (enfermedad de declaración urgente, obligatoria e individualizada).
- Los casos han de tratarse precozmente con antitoxina diftérica y antibióticos. Los contactos recibirán quimioprofilaxis y se garantizará que tengan una adecuada protección con toxoide diftérico (completando o reforzando la vacunación).
- La letalidad de la difteria no tratada es del 5-10 %, siendo del 20 % en menores de 5 años.
- Tras superar la enfermedad, los afectados de difteria deberán recibir igualmente la vacuna, ya que la enfermedad natural no garantiza la inmunidad futura.
- El 11 de octubre de 2022, la OMS-Región Europea advirtió de un repunte del número de casos (144 en total) de difteria en la región, en personas refugiadas o solicitantes de asilo procedentes de países de África y Asia, por lo que la OMS acaba recomendando considerar este diagnóstico en caso de lesiones cutáneas ulcerosas o dolor faríngeo en personas en las circunstancias mencionadas. El ECDC, más recientemente, el 5 de diciembre, informa de que son un total de 232 casos los registrados en la UE/EEE.
- El toxoide usado en las vacunas se obtiene mediante la inactivación de la toxina diftérica, siendo preciso la administración de varias dosis para generar una protección duradera.
- La vacunación de difteria implica, invariablemente, la administración de otros antígenos. No existe vacuna monocomponente y se presenta siempre en forma de vacuna combinada con otros componentes vacunales.
- La vacunación no protege contra cepas no toxigénicas del bacilo. Tampoco evita la colonización nasofaríngea.
- Hay dos tipos de presentaciones de la vacuna: infantil o de carga antigénica estándar (D) y adulto o de carga antigénica reducida/baja (d). El componente D no debe administrarse a partir de los 7 años de edad (elevada reactogenicidad).
- Debe conservarse a 2-8 °C, protegerla de la luz, agitar antes de usarla y no congelarla.
- Se administra por vía intramuscular.
- En el calendario infantil actual de nuestro país se administran 5 dosis.
- Dado que aún existen países endémicos de difteria, existe la posibilidad de importación de casos, por lo que los viajeros deben asegurarse de haber cumplimentado la serie de vacunación correspondiente a su edad, recibiendo, si fuera necesario, pautas aceleradas de vacunación.
- En general, se puede administrar con otras vacunas inactivadas o atenuadas.

- Es una vacuna segura, con escasos efectos adversos (a destacar la reacción tipo Arthus cuando se administran dosis repetidas).
- Las contraindicaciones son las generales de las vacunas. Se puede aplicar a inmunodeprimidos, embarazadas, mujeres que lactan y prematuros.

2

2. Introducción

La difteria es una enfermedad infecciosa que ha producido grandes epidemias en la historia. Una de las últimas ocurrió en los países de la antigua Unión Soviética en la década de los 90. Más recientemente, desde finales del 2022, se han detectado un repunte del número de casos de difteria en Europa, tanto por la OMS como por el ECDC. El control de la difteria es un objetivo prioritario en la mayoría de los países del mundo y la vacuna que protege de esta enfermedad forma parte de las seis con las que se inició el Programa Ampliado de Inmunizaciones de la OMS (EPI, por sus siglas en inglés). La enfermedad está causada por cepas toxigénicas (portan el gen *tox*) del bacilo aerobio grampositivo *Corynebacterium diphtheriae*. Las cepas no toxigénicas también son patógenas, pero al no producir toxina, conllevan menor riesgo de compromiso vital. Otras especies como *C. ulcerans* y esporádicamente *C. pseudotuberculosis*, son también responsables de casos en humanos.

2

3. Epidemiología de la enfermedad

La difteria produjo epidemias importantes en los países occidentales durante las décadas de los 20 y de los 30 del siglo XX, pero a partir de la Segunda Guerra Mundial y al extenderse la vacunación, descubierta en 1923, ha ido disminuyendo drásticamente su incidencia hasta ser prácticamente inapreciable. En España la incidencia era de 1000 casos por 100 000 habitantes en 1941. Tras introducirse la vacunación en 1945, la tasa de incidencia cayó rápidamente a 0,1/100 000 habitantes.

Con el inicio del EPI en 1974, la incidencia de la enfermedad ha disminuido de forma ostensible: >90 % de 1980 a 2000 (OMS).

En épocas anteriores, cuando era una enfermedad infantil frecuente, afectaba (y mataba) fundamentalmente a niños menores de 5 años. En la actualidad, en las zonas endémicas afecta sobre todo a menores de 15 años no vacunados, predominando durante los meses fríos del año. Los brotes incidentes en subpoblaciones de sociedades con altas coberturas vacunales afectan sobre todo a adolescentes y adultos. La difteria es endémica en países como India, Indonesia, Madagascar, Pakistán, Nigeria, Haití o República Dominicana y se ha demostrado que puede reemerger si decae la cobertura vacunal. En la última gran epidemia, acaecida en países pertenecientes a la antigua Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS) debido al acúmulo de grandes bolsas poblacionales de individuos susceptibles (la mayoría adultos insuficientemente inmunizados), se contabilizaron más de 157 000 casos con más de 5000 muertes de 1990 a 1998. Las causas fueron: el derrumbe de la URSS y el caos social suscitado, la gran circulación de personas en ambientes de hacinamiento, la pérdida de protección contra la enfermedad en población adulta que no había recibido refuerzo vacunal y la falta de planificación sanitaria. Las acciones posteriores, apoyadas por la OMS, consiguieron finalmente mitigar la situación de epidemia mantenida.

De 2011 a 2015, India comunicó 18 350 casos de difteria. En 2016 se notificaron 7097 casos de difteria en el mundo (incluyendo enfermedad por *C. ulcerans*). Ese año se comunicaron 26 casos por *C. diphtheriae* en Europa, correspondiendo la mayoría a difteria cutánea. Letonia comunica casos autóctonos anualmente desde 2012. Finalmente, durante 2017 se produjeron brotes en Venezuela, Brasil, Yemen, Bangladesh, Indonesia y Haití.

Recientemente ha habido un aumento de los casos de difteria desde finales del 2022. El 11 de octubre de 2022, la OMS-Región Europea advirtió de un repunte del número de casos de difteria en la región, en personas refugiadas o solicitantes de asilo procedentes de países de África y Asia (casi un tercio de ellos procedentes de Afganistán). Se habían registrado 144 casos en Alemania, Austria, Francia, Italia, Noruega, Reino Unido y Suiza (una tercera parte de ellos con una cepa toxigénica confirmada). La OMS acaba recomendando considerar este diagnóstico en caso de lesiones cutáneas ulcerosas o dolor faríngeo en personas en las circunstancias mencionadas y procedentes de distintos países, sobre todo Afganistán.

Por su parte, el ECDC, más recientemente, el 5 de diciembre de 2022, informa de que son un total de 232 casos los registrados: 154 en la UE/EEE, la mayoría en Alemania y Austria, con un caso en España; también, 25 casos en Suiza y 53 más en Reino Unido. El brote de Suiza ocurrió en un centro de refugiados procedentes, sobre todo, de Afganistán. A pesar de ello, el ECDC estima que el riesgo de extensión de la difteria en los países con elevadas coberturas vacunales es muy bajo, aunque no puede descartarse que afecte a personas no vacunadas o con inmunodepresión. A la vez, aconseja extremar las precauciones en los centros de acogida de personas refugiadas, ofrecer la vacunación a todos los susceptibles, además de vigilar las coberturas vacunales en el conjunto de la población.

En el Reino Unido, el 3 de enero de 2023, ha confirmado un total de 72 casos de difteria en la población solicitante de asilo en Inglaterra en el año, de los cuales 67 se han detectado en el último trimestre de 2022. Se trata de casos con confirmación de *Corynebacterium diphtheriae* toxigénico mediante pruebas de PCR. Entre los casos, mayoritariamente varones jóvenes, se han registrado 2 casos de difteria respiratoria grave y un fallecimiento. También 25 casos de difteria cutánea o colonización de heridas, 5 casos de difteria respiratoria y 14 portadores sin síntomas conocidos. Finalmente, un caso de enfermedad mixta, cutánea y respiratoria, y otros dos con otras presentaciones.

Por último, en En Australia se han registrado, en 2022, los dos primeros casos de difteria desde hace 30 años, en dos niños no vacunados.

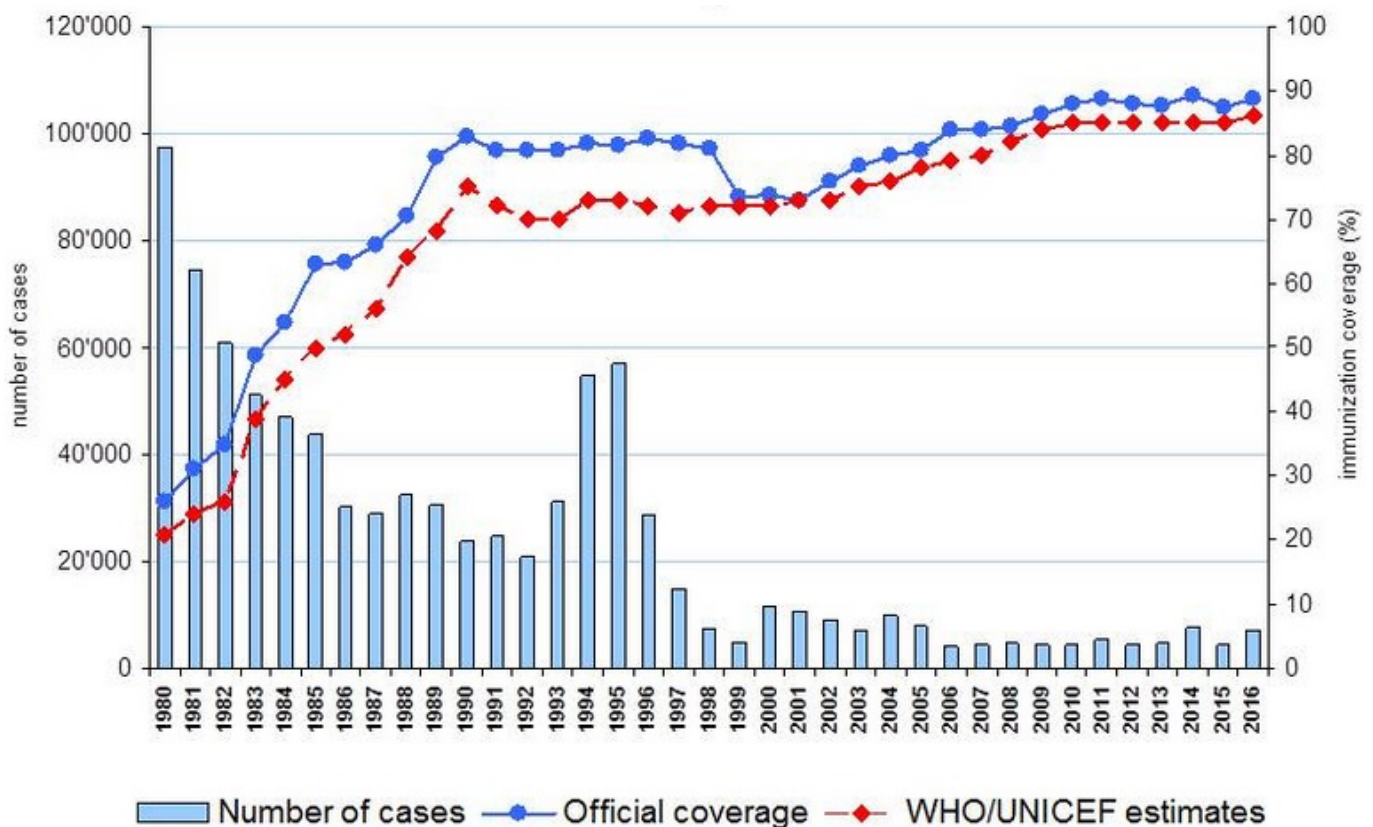
En España, la difteria es una enfermedad de declaración obligatoria (BOE núm 65, del 17 de marzo de 2015. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo). Desde el año 2013 el protocolo de difteria de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) incluye la vigilancia y notificación de casos de difteria respiratoria, cutánea y de otras localizaciones. Un caso de difteria confirmado por laboratorio requiere el aislamiento en una muestra clínica de una cepa de *Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* productores de toxina.

Según datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica recogidos en el documento "Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018", tras casi 30 años sin casos de difteria respiratoria (los últimos 2 casos tuvieron lugar en 1986), en mayo de 2015 se notificó un caso de difteria en un niño de 7 años que no había sido vacunado por decisión de sus padres y que, desgraciadamente, falleció como consecuencia de esta enfermedad inmunoprevenible. En 2018 se notificó otro caso en un hombre de 53 años, con buena evolución tras tratamiento antibiótico. Desde entonces no se han declarado nuevos casos. Cabe resaltar que entre 2014 y 2020 se notificaron a la RENAVE un total de 10 casos de difteria toxigénica. En 2021 se registró, en Galicia, un caso de difteria cutánea por una cepa toxigénica de *C. diphtheriae* en una persona de 55 años originaria de Senegal, pero residente en España desde más de 10 años antes y sin viajes a África desde entonces.

Entre los casos que aparecen en países de índice de desarrollo humano elevado, algunos son autóctonos y otros importados, lo cual subraya la importancia de mantenerse alerta ante la posible aparición de casos en cualquier lugar del mundo, dada la facilidad de desplazamiento de la que disfrutamos hoy en día.

Para garantizar el control de la enfermedad se precisa, al menos, el 90 % de cobertura con 3 dosis de DTP en el primer año de vida. Sólo la cobertura de vacunación mantiene la difteria bajo control. Ver [figura 21.1](#).

Figura 21.1. Cobertura de vacunación (estimada y real) con tres dosis de toxoide diftérico (DTP3) y casos comunicados de 1980 a 2016 en el mundo.



Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2017.

En España disponemos de coberturas vacunales ofrecidas por el [Ministerio de Sanidad](#), cuyos datos más recientes se refieren a las coberturas de 2021.

Aunque siempre se ha considerado que el reservorio de *C. diphtheriae* lo constituye exclusivamente el ser humano, algunos autores citan el aislamiento ocasional en algunos animales domésticos. La transmisión de humano a humano es la más importante, la cual se da por medio de secreciones respiratorias (gotitas al toser o estornudar) provenientes de enfermos o portadores asintomáticos, por contacto directo con lesiones de difteria cutánea y, con menor frecuencia, a través de fómites. El período de incubación es de 1-10 días. En ausencia de un tratamiento correcto (dejan de ser contagiosos tras 2-4 días de iniciado el antibiótico), su contagiosidad se prolonga de 2 a 4 semanas. Los portadores crónicos pueden excretar bacilos durante 6 meses o más.

En la forma faríngea la enfermedad comienza con anorexia, malestar general, fiebre de bajo grado y dolor faríngeo. Tras 1 o 2 días, aparecen

unas membranas blanco-grisáceas (seudomembranas) muy adherentes en faringe y amígdalas, las cuales sangran con facilidad al intentar desprenderlas. Pueden extenderse por contigüidad al paladar blando, úvula, laringe y tráquea, agravando el cuadro clínico. La difteria cutánea es muy contagiosa (contacto) y actualmente representa el mayor porcentaje de casos en Europa. La mortalidad de la enfermedad se relaciona fundamentalmente con la acción de la toxina a distancia, teniendo como órganos diana fundamentales: corazón, sistema nervioso y riñón.

El pronto reconocimiento del cuadro clínico (difícil en nuestro medio, dada su extrema rareza) y la notificación a las autoridades de Salud Pública son esenciales para la instauración de un tratamiento precoz y la puesta en marcha de las pertinentes medidas preventivas en posibles contactos. El diagnóstico de sospecha es clínico, pero es esencial la confirmación microbiológica desde muestras obtenidas de zonas adyacentes a las pseudomembranas. La observación directa del bacilo o su aislamiento desde cultivos en medios especiales debe seguirse del estudio de su poder toxigénico. La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es útil para establecer un diagnóstico (detección del gen *tox*), cuando un tratamiento antibiótico previo ha podido reducir la viabilidad de *Corynebacterium* spp.

Las complicaciones de la difteria derivan de la diseminación de la toxina desde el punto de infección local. Afectan precozmente al miocardio (miocarditis) y, tras un período de latencia, al sistema nervioso (parálisis del velo del paladar u oclomotora, polineuritis periféricas), al riñón (necrosis tubular) y menos frecuentemente, al hígado y glándulas suprarrenales. La letalidad de la difteria no tratada es del 5-10 %, siendo del 20 % en menores de 5 años.

El tratamiento se basa en el aislamiento del paciente, uso precoz de antitoxina diftérica equina parenteral y antibióticos. La antibioterapia es necesaria para eliminar el bacilo diftérico y detener la producción de toxina. Se recomienda la utilización de penicilina (G intravenosa o procaína intramuscular) o eritromicina oral durante 14 días. Al término del tratamiento, debe verificarse la eliminación del microorganismo en 2 cultivos realizados con un intervalo de 24 horas y si es necesario, volver a tratar. Los portadores identificados deben ser aislados y manejados como los casos. Todos los contactos recibirán profilaxis antibiótica y una dosis de toxoide diftérico, a menos que hubieran sido vacunados en los 12 meses previos, completando, si procede, la pauta de vacunación siguiendo el calendario vacunal vigente. Las personas que padezcan o hayan padecido la difteria deben recibir la vacunación antidiftérica como si no la hubieran padecido, puesto que la enfermedad no confiere inmunidad duradera.

2

4. Tipos de vacunas, composición y presentación

No existe vacuna monocomponente y se presenta siempre en forma de vacuna combinada con el toxoide tetánico u otros componentes vacunales como tosferina, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielititis inactivada (VPI) o hepatitis B. El toxoide se produce tras eliminar la capacidad patógena de la toxina mediante el uso de formaldehído y posteriormente se adsorbe en sales de aluminio para aumentar su capacidad inmunogénica. La concentración del toxoide se expresa en unidades de floculación (Lf), estando establecido que 1 Lf es la cantidad necesaria para aglutinar una unidad de antitoxina (estándar de referencia internacional). La potencia del toxoide se mide en unidades internacionales (UI), con patrones extraídos de ensayos realizados en cobayas o ratones.

Hay 2 tipos de presentaciones de los preparados vacunales que contienen toxoide diftérico:

- La de carga antigénica estándar que se puede aplicar hasta los 6 años y 11 meses y que contiene no menos de 30 UI o entre 10 y 25 Lf. Se expresa en las vacunas con la letra "D". Esta concentración de toxoide diftérico la encontramos formando parte de, entre otros, los preparados pentavalentes o hexavalentes.
- La de carga antigénica reducida, autorizada a partir de los 4 años de edad, contiene no menos de 4 UI o de 2 Lf de toxoide diftérico, y se nombra con la letra "d". Las más usadas son Td y Tdpa.

En el momento actual en España están comercializadas las vacunas que se destacan en las tablas [21.1](#) , [21.2](#) y [21.3](#) .

Tabla 21.1. Vacunas combinadas de tétanos y difteria-tosferina de carga antigénica estándar (DTPa) disponibles en España.

| Nombre comercial y laboratorio | Composición y producción | Volumen y edad de administración | Presentación | Excipientes y trazas |
|--|---|--|--------------------|--|
| Hexyon Sanofi Pasteur (DTPa + VPI + Hib+HB) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico (no menos de 20 UI) <i>Bordetella pertussis</i> HB Poliovirus inactivados Hib | 0,5 ml ?6 semanas No hay estudios de seguridad e inmunogenicidad a partir de 24 meses de edad, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>) | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio (0,6 mg Al) - Hidrogenofosfato de disodio - Dihidrogenofosfato de potasio - Trometamol - Sacarosa - Aminoácidos esenciales incluyendo L-fenilalanina - Agua (Puede contener trazas de glutaraldehído, |

21. Difteria

Publicado en Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones (<https://vacunasaep.org>)

| Nombre comercial y laboratorio | Composición y producción | Volumen y edad de administración | Presentación | Excipientes y trazas |
|--|---|---|--|--|
| | | | | formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B) |
| Infanrix Hexa GSK (DTPa + VPI + Hib + HB) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> (3 antígenos) HB Poliovirus inactivados Hib | 0,5 ml ?6 semanas No hay de seguridad e inmunogenicidad a partir de 36 meses de edad, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>) | Jeringa precargada para reconstituir con Hib liofilizado | - Hidróxido de aluminio, (equivalente a 0,5 mg Al) - Fosfato de aluminio (0,32 mg Al) - Lactosa anhidra - Cloruro sódico - Medio 199 conteniendo principalmente aminoácidos, sales minerales, vitaminas - Trazas de neomicina y polimixina B - Agua |
| Vaxelis MSD (DTPa + VPI + Hib + HB) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> (3 antígenos) HB Poliovirus inactivados Hib | 0,5 ml ?6 semanas No hay de seguridad e inmunogenicidad a partir de 15 meses de edad, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>) | Jeringa precargada | - Fosfato (0,17 mg Al) e hidrofosfato de aluminio (0,15 mg Al) - Glutaraldehído, formaldehído - Neomicina - Polimixina B - Estreptomina |
| Infanrix-IPV+Hib GSK (DTPa + VPI + Hib) No comercializada | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> Poliovirus inactivados Hib | 0,5 ml ?2 meses <5 años, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>) | Jeringa precargada para reconstituir con Hib liofilizado | - Hidróxido de aluminio (0,5 mg Al) - Lactosa anhidra - Cloruro sódico. - Medio 199 conteniendo principalmente aminoácidos, sales minerales, vitaminas - Trazas de neomicina y polimixina B - Agua |
| Pentavac Sanofi Pasteur (DTPa + VPI + Hib) No comercializada | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> (2 antígenos) Poliovirus inactivados Hib | 0,5 ml ?2 meses <5 años, pero probablemente segura en <7 años (<i>off label</i>) | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio (0,3 mg Al) - Formaldehído y residuos de glutaraldehído - 2-fenoxietanol - Medio 199 conteniendo principalmente aminoácidos, sales minerales, vitaminas - Sacarosa - Trometamol - Estreptomina, neomicina y polimixina B - Agua |
| Infanrix-IPV GSK (DTPa + VPI) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> (3 antígenos) Poliovirus inactivados | 0,5 ml. 16 meses a 13 años. Hay que tener en cuenta que a partir de 7 años no se aconsejan los componentes estándar de difteria y tosferina | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio (0,5 mg Al) - Cloruro de sodio - Medio 199 (conteniendo principalmente aminoácidos, sales minerales y vitaminas) - Agua para preparaciones inyectables |
| Tetraxim Sanofi Pasteur (DTPa + VPI) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> (2 antígenos) Poliovirus inactivados | 0,5 ml ?2 meses hasta 13 años. Hay que tener en cuenta que a partir de 7 años no se aconsejan los componentes estándar de difteria y tosferina | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio (0,3 mg Al) - Formaldehído - Trazas de glutaraldehído - Fenilalanina 12,5 microgr - Sodio 23 mg - Etanol anhidro 2 mg - 2-fenoxietanol - Medio 199 Hanks sin rojo fenol [mezcla compleja de aminoácidos (incluida la |

21. Difteria

Publicado en Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones (<https://vacunasaep.org>)

| Nombre comercial y laboratorio | Composición y producción | Volumen y edad de administración | Presentación | Excipientes y trazas |
|----------------------------------|--|----------------------------------|--------------------|--|
| | | | | fenilalanina), sales minerales, vitaminas y otras sustancias (como glucosa)] - Trazas de estreptomina, neomicina y polimixina B - Agua |
| Infanrix GSK (DTPa) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> (3 antígenos) | 0,5 ml. ?2 meses <7 años | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio (0,5 mg Al) - Cloruro sódico. - Formaldehído - Polisorbato 80 - Agua |

DTPa: difteria, tétanos, tosferina acelular de carga estándar

VPI: Virus de la poliomiелitis inactivado

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b

HB: Hepatitis B

En color rojo las vacunas que ya no están comercializadas en España

Tabla 21.2. Vacunas de difteria trivalentes de carga antigénica reducida (Tdpa) disponibles en España.

| Nombre comercial y laboratorio | Composición y producción | Volumen y edad de administración | Presentación | Excipientes y trazas |
|--|--|----------------------------------|--------------------------------|---|
| Boostrix Polio GSK (Tdpa + VPI) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> (3 antígenos) Poliovirus inactivados | 0,5ml. ?4 años | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio hidratado (0,3 mg Al) - Fosfato de aluminio (0,2 mg Al) - Medio 199 con aminoácidos, sales minerales, vitaminas |
| Boostrix GSK (Tdpa) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> (3 antígenos) | 0,5ml. ?4 años | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio hidratado (0,3 mg Al) - Fosfato de aluminio (0,2 mg Al) - Cloruro de sodio - Agua |
| Triaxis Sanofi Pasteur-MSD (Tdpa) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico <i>Bordetella pertussis</i> (5 antígenos) | 0,5ml. ?4 años | Vial con suspensión inyectable | - Fosfato de aluminio (0,33 mg Al) - Fenoxietanol - Residuos de formaldehído y de glutaraldehído - Agua |

Tdpa: Tétanos, difteria y tosferina acelular de carga reducida

vpi: Virus de la poliomiелitis inactivado

Tabla 21.3. Vacunas de difteria bivalentes de carga antigénica reducida (Td) disponibles en España.

| Nombre comercial y laboratorio | Composición y producción | Volumen y edad de administración | Presentación | Excipientes y trazas |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------|--|
| Anatoxal Tedi CruceIl Spain S.A. (Td) (Uso hospitalario y solo para revacunación) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico | 0,5 ml ?5 años | Jeringa precargada | - Hidróxido de a - Hidróxido de s - Cloruro de sod - Trazas de form - Agua |

| Nombre comercial y laboratorio | Composición y producción | Volumen y edad de administración | Presentación | Excipientes y trazas |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------|--|
| Diftavax Sanofi Pasteur (Td) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico | 0,5ml. ?7 años | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio - Cloruro sódico dihidratado, fosfato - Agua |
| Ditanrix adulto GSK (Td) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico | 0,5ml. ?7 años | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio - Cloruro sódico - Residuos de fosfato - Agua |
| DiTeBooster* Statens SERUM Institute (Td) | Toxoide tetánico Toxoide diftérico | 0,5ml. ?5 años | Jeringa precargada | - Hidróxido de aluminio - Hidróxido de sodio - Cloruro de sodio - Residuos de fosfato - Agua |

Solo para revacunación, aunque autorizada por Salud Pública para primovacunación

Td: Tétanos y difteria de carga antigénica reducida

En **color rojo** las vacunas que ya no están comercializadas en España

Presentación y reconstitución

Todas las vacunas con componente diftérico deben conservarse entre +2 y +8 °C, evitando la congelación y debiendo estar protegidas de la luz solar. Si por accidente la vacuna se congela, no se podrá utilizar. En condiciones adecuadas de conservación la vida media es de unos 3-4 años aproximadamente, aunque hay que consultar la fecha de caducidad. Algunos preparados como la vacuna Infanrix Hexa o la vacuna **Infanrix-IPV+Hib** deben ser reconstituídas. En el caso de Infanrix Hexa se ha demostrado estabilidad durante 8 horas a +21 °C tras la reconstitución. En el caso de la vacuna **Infanrix-IPV+Hib**, la vacuna debe inyectarse inmediatamente tras la reconstitución. Las vacunas Hexyon, Vaxelis, **Infanrix**, **Pentavac**, Infanrix-IPV y Tetraxim ya vienen preparadas para administrar y no precisan manipulación para la reconstitución.

2

5. Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Se considera que una concentración de anticuerpos antitoxoide de 0,01 UI/ml es el límite inferior a partir del cual existe cierto grado de protección contra la enfermedad. Concentraciones iguales o superiores a 0,1 UI/ml se consideran plenamente protectoras y las superiores a 1,0 UI/ml se asocian con una inmunidad duradera contra la difteria.

Entre el 95 y el 100 % de los adultos vacunados con 3 dosis y de los niños vacunados con 4 dosis de DTP alcanzan concentraciones séricas de anticuerpos superiores a 0,01 UI/ml, con cifras medias entre 0,1 y 1 UI/ml. Esta inmunidad adquirida disminuye de forma progresiva hasta los 10 años. En ensayos clínicos de inmunogenicidad de la vacuna diftérica, se observó en niños preescolares que recibieron un refuerzo entre los 4-6 años de edad que el 98 % alcanzaban cifras de inmunoprotección (?0,1 UI/ml) y el 86 % niveles de protección duradera (>1,0 UI/ml). Estudios de casos y controles muestran cifras de eficacia superiores al 85 %. No se han realizado ensayos clínicos controlados de efectividad de la vacunación contra difteria, pero sí existen numerosos estudios observacionales que avalan su capacidad para prevenir las formas respiratorias de la enfermedad.

La casi completa desaparición de la enfermedad en los países con elevada cobertura de vacunación y la experiencia adquirida en el control de brotes mediante campañas de vacunación son pruebas evidentes de su efectividad. Sin embargo, la vacuna es ineficaz a la hora de prevenir infecciones por cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae* y tampoco evita el estado de portador nasofaríngeo asintomático.

2

6. Vías de administración

Cada dosis consta de 0,5 ml y se aplica por vía intramuscular. Sin embargo, en pacientes con alteraciones de la coagulación se podría aplicar por vía subcutánea profunda para reducir el riesgo de sangrado, aunque lo ideal es administrarla intramuscular con [las medidas apropiadas](#).

2

7. Indicaciones y esquemas de vacunación

En España desde 2017, se administran 5 dosis de toxoide diftérico en la infancia: a los 2, 4 y 11 meses con vacuna hexavalente (DTPa-HB-Hib-VPI), a los 6 años con vacuna, también, combinada (DTPa-VPI, Tdpa-VPI) y a los 13-14 años con Td o Tdpa. Las mujeres gestantes reciben una dosis de vacuna Tdpa (para la prevención de la tosferina). Todas las personas deben recibir, una última dosis de vacuna Td alrededor de los 65 años de edad.

El cambio en el calendario a partir del 2017 consistió en adoptar un esquema 2+1, con una separación mínima entre la primera y la segunda de 8 semanas y entre la segunda y la tercera dosis de 6 meses. Se ha demostrado que, tras el refuerzo, no hay diferencia entre pautas 3+1 y 2+1 en cuanto a concentración de anticuerpos antitoxoide diftérico se refiere. Se usan preparados hexavalentes (DTPa [difteria de carga estándar, tétanos, tosferina acelular de carga estándar], HB [hepatitis B], *Haemophilus influenzae* tipo b y VPI [polio inactivada o inyectable]). La edad mínima de aplicación de la 1.ª dosis de la vacuna es las 6 semanas.

En la actualidad 15 países de Europa usan, con algunas variaciones, esquemas similares a España (Alemania, Austria, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, Finlandia, Francia, Islandia, Italia, Liechtenstein, Noruega, Países Bajos, República Checa, Rumanía y Suecia) en primovacunación y primer refuerzo (2+1).

En la pauta 2+1, el intervalo mínimo entre la 1.ª y la 2.ª dosis de DTPa es de 8 semanas y entre la 2.ª y la 3.ª de 6 meses, pero un intervalo de, al menos, 4 meses tras la 2.ª puede considerarse válido (si fue por error) si la 3.ª se administró a los 11 meses de edad o más, aunque no podría aplicársele el periodo de gracia de 4 días a este intervalo reducido. Para completar la pauta vacunal, se necesitan otras 2 dosis de refuerzo: una 4.ª dosis que se pauta a los 6 años de edad en forma de vacuna DTPa o Tdpa junto a VPI y una 5.ª dosis que se aplica entre los 13 y los 16 años de edad en forma de vacuna Td, excepto Asturias, que aplica la vacuna Tdpa (esta última recomendada por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría en la dosis de refuerzo de los 12-14 años) (tabla 21.4).

Para que un adulto esté bien vacunado de difteria tiene que tener 3 dosis de primovacunación con una dosis de refuerzo cada 10 años. Sin embargo, al ir unida esta vacuna en las presentaciones comerciales con el toxoide tetánico, esta pauta se cambió en España (asimilándola a la recomendada para la vacunación antitetánica, basándose en recomendaciones de la OMS, que considera que un adulto está bien vacunado frente al tétanos si ha recibido a lo largo de su vida 5 dosis).

Esta última variación en los protocolos de vacunación puede acarrear cierta desprotección frente a la difteria en adultos. Diversos estudios alertan de los bajos niveles de anticuerpos antitoxina diftérica en adultos, debido a una pérdida de protección que se acentúa con la edad. En caso de aparición de casos de difteria se debería proteger a la población que haya recibido la última dosis de toxoide diftérico hace más de 10 años con una nueva dosis de Td o Tdpa. Asimismo, se debería recibir una dosis de refuerzo ante viajes internacionales a países endémicos o epidémicos y en el manejo de contactos de un caso de difteria.

Por tanto, en España si no ha recibido nunca esta vacuna se le pondrán 3 dosis de primoinmunización: 0, 1 y 12 meses (con una separación mínima de 1 mes entre la 1.ª y la 2.ª, y de 6 meses entre la 2.ª y la 3.ª) y 2 dosis de refuerzo que se aplicarán idealmente cada 10 años (el intervalo mínimo de separación entre la 3.ª dosis y el 1.º refuerzo es de 1 año e igualmente de 1 año entre el 1.º y 2.º refuerzo) (tabla 21.4).

Tabla 21.4. Resumen de la vacunación frente a la difteria y el tétanos en niños y en adultos.

| Pauta de calendario | 2 meses | | | 4 meses | | |
|------------------------------|-----------------|-----------|--------------|-------------|-------------|------------|
| | Primovacunación | | | Refuerzos | | |
| Pauta si otra edad de inicio | 1.ª | 2.ª | 3.ª | 1.º | 2.º | 3.º |
| <4 años | En el momento | + 2 meses | + 6-12 meses | 6 años | 12-14 años | 60-65 años |
| 4-6 años | En el momento | + 2 meses | + 6-12 meses | 12-14 años | + 1-10 años | 60-65 años |
| >6 años y adultos | En el momento | + 1 mes | + 6-12 meses | + 1-10 años | + 1-10 años | 60-65 años |

| | |
|--|----------------------------|
| | Edad cronológica |
| | Intervalo con dosis previa |

Desde el año 2016, la vacuna Tdpa se administra en nuestro país a todas las embarazadas (en cada gestación), idealmente entre las semanas 27 y 32, de preferencia 27o 28 semanas.

Los CDC autorizan desde 2020 el uso de Td o Tdpa indistintamente para la vacunación frente tétanos, difteria y tosferina en niños mayores de 7 años no vacunados o que precisan dosis de refuerzo.

Las **vacunas hexavalentes** han sido **autorizadas por la AEMPS para ser administradas en menores de 7 años de edad** en el caso que no hayan recibido la pauta de vacunación en tiempo (2, 4, 11 meses de edad) o la tengan incompleta de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

La **DTPa-VPI** lo está desde los 2 meses (Tetraxim) y 16 meses (Infanrix-IPV) hasta los 13 años. La **AEMPS** ha autorizado el uso de los dos preparados disponibles de DTPa-VPI (Tetraxim, Infanrix-IPV) tanto para primovacuna a partir de los 2 meses de edad, como para dosis de recuerdo hasta los 13 años, aunque, a partir de los 7 años es preferible la Tdpa para evitar mayor riesgo de reactividad.

Los niños con **calendario incompleto o desconocido** deben recibir, al menos, 4 dosis de difteria en menores de 7 años (idealmente de carga antigénica estándar) y 3 dosis en mayores de esta edad. Si la 3.^a dosis se administra con 4 o más años de edad, la 4.^a dosis del calendario sistemático que habitualmente se aplica a los 6 años de edad no sería necesaria, pero debe recordarse que tiene que recibir 5 dosis de tétanos cuando llegue a la edad adulta. Las dosis puestas serán consideradas válidas si han respetado las edades e intervalos mínimos entre dosis, siguiendo el axioma de “dosis puesta, dosis que cuenta” (ver [capítulo 11. Calendarios acelerados](#)).

En el caso de **viajeros internacionales a zonas endémicas** de difteria (India, Indonesia, Madagascar, Pakistán, Nigeria, Haití, República Dominicana y países de la antigua Unión Soviética como Ucrania), se recomienda:

- En niños completar la vacunación utilizando un calendario acelerado que respete los intervalos mínimos entre dosis.
- En adultos una dosis de refuerzo si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis de Td o Tdpa recibida.

En los **contactos de pacientes con difteria** se actuará como sigue:

Todos los contactos recibirán inmediatamente una dosis de toxoide diftérico a menos que hubieran sido vacunados en los 12 meses previos y completarán, si procede, la pauta de vacunación siguiendo el calendario de vacunación vigente.

Conviene recordar que las personas que padezcan la difteria deben recibir la inmunización completa con toxoide diftérico porque el padecimiento de la enfermedad no confiere inmunidad.

2

8. Administración con otras vacunas y otros productos

Al tratarse de una vacuna inactivada puede administrarse a la vez, o con cualquier intervalo de separación, con otras vacunas inactivadas y con otras vacunas atenuadas.

Aunque en su momento en la ficha técnica se habían visto interferencias en un ensayo clínico entre la dosis de refuerzo de la vacuna hexavalente Hexyon y la vacunación frente a la varicela y se había aconsejado separarlas por 4 semanas; en mayo de 2022 la EMA y la AEMPS, tras conocer nuevos datos, han determinado que se pueden administrar simultáneamente sin ningún problema al haber desaparecido dicha interferencia.

Posibles interferencias con otros fármacos o productos biológicos

No se han descrito interacciones, ni incompatibilidades con otros fármacos o productos biológicos.

2

9. Efectos adversos

Debido a la administración de esta vacuna en forma combinada con otros componentes, en ocasiones, es difícil conocer el agente responsable de las reacciones adversas. La reactividad local es frecuente, en forma de dolor, tumefacción y eritema en el punto de la inyección (40-73 % de los vacunados). Estas manifestaciones clínicas son leves y transitorias. La administración de dosis no muy distanciadas entre sí o la inoculación del preparado en un plano más superficial de lo recomendado (debe ser intramuscular profunda), suelen inducir reacciones locales más floridas. Igualmente, es posible la aparición de un nódulo cutáneo doloroso de unas semanas de duración en el lugar de administración de la vacuna.

Las reacciones generales son menos frecuentes e incluyen fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, somnolencia, irritabilidad, astenia y anorexia. Las reacciones anafilácticas de tipo inmediato son excepcionales (0,65 a 3 casos por millón de dosis administradas).

Se ha descrito de forma muy infrecuente la aparición de un fenómeno tipo Arthus, el cual consiste en una reacción de hipersensibilidad de tipo III localizada, en la que los complejos antígeno-anticuerpo que fijan el complemento se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos pequeños, causando una inflamación aguda, infiltración de neutrófilos, hemorragia y necrosis localizada de la piel. Las reacciones de Arthus se describieron inicialmente en animales de laboratorio hiperinmunizados.

2

10. Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicada si hubo una reacción anafiláctica previa a algún componente de la vacuna.

Si en el momento de la administración hay fiebre elevada, se retrasará la vacunación hasta que desaparezca la misma.

La presentación infantil de carga antigénica estándar (D) no se puede administrar a partir de los 7 años de edad, porque se incrementa el riesgo de reacciones adversas, aunque Infanrix-IPV y Tetraxim están autorizadas hasta los 13 años.

Si aparece una reacción de tipo Arthus tras la aplicación de la vacuna no debe aplicarse otra dosis hasta, al menos, 10 años después.

En los casos en los que el componente frente a la tosferina está contraindicado en menores de 7 años, al no estar comercializada la presentación DT, se podrá administrar la vacuna Td en sustitución de la vacuna DTPa porque ha sido autorizado por la AEMPS.

A los prematuros se les aplican estas vacunas a la misma edad cronológica que a los niños nacidos a término. No existe contraindicación para administrarla a pacientes inmunocomprometidos, aunque su efectividad puede ser menor y al cesar la inmunosupresión es posible que deban recibir una dosis de refuerzo (ver sección III. [Inmunización en circunstancias especiales](#)).

2

11. Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Informe de la AEMPS sobre el uso de vacunas hexavalentes para la inmunización activa en menores de 7 años](#).
2. Álvarez García FJ, *et al*, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). [Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2024](#). An Pediatr (Barc). 2024;100:34-45.
3. Álvarez García F, *et al*. Difteria. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012, 5.ª ed. Madrid: Exlibris ediciones SL; 2012. p. 291-300.
4. American Academy of Pediatrics. Diphtheria. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases. 32st ed, Itasca, IL.: American Academy of Pediatrics; 2021. pp. 304-7.
5. Centers for Diseases Control and Prevention. [Diphtheria](#). In: The Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 14th ed, 2021. Updated April 2024.
6. Centers for Diseases Control and Prevention. Vaccine Information Statements (VISs). [Tdap \(Tetanus, Diphtheria, Pertussis\) VIS](#).
7. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. [Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018](#).
8. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. [Calendario de Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2024](#). [Internet]. Madrid: AEP; 2024.
9. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. [Fichas técnicas de las vacunas de difteria comercializadas en España](#).
10. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. Tétanos-difteria de adulto (Td). En: [Vacunación en situaciones especiales. Asturias 2014. Guía de indicaciones y pautas](#). Editor Huerta González I. Ed: Dirección General de Salud Pública y Participación de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Oviedo. 2014. p. 26-31.
11. Dolan S, *et al*. [Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices](#), J Infect Dis. 2017; 216(Suppl 1): S152-60.

12. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. [Annual epidemiological report for 2018](#) . Stockholm: ECDC; 2021.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. [Increase of reported diphtheria cases among migrants in Europe due to *Corynebacterium diphtheriae*, 2022](#) . 5 december 2022.
14. Feigin RD, *et al.* Diphtheria. En: Feigin RD, Cherry JD, Kaplan SL, Demmler-Harrison GJ, editores. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases Vol 2. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1393-402.
15. Hammarlund E, *et al.* Durability of Vaccine-Induced Immunity Against Tetanus and Diphtheria Toxins: A Cross-sectional Analysis. Clin Infect Dis. 2016;62:1111-8.
16. Immunization against infectious disease 2013 - 'The Green Book'. [Diphtheria](#) .
17. Kofler J, *et al.* Ongoing toxin-positive diphtheria outbreaks in a federal asylum centre in Switzerland, analysis July to September 2022. Euro Surveill. 2022;27:2200811.
18. Liang JL, *et al.* Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2018;67:1-44.
19. Ministerio de Sanidad. [Calendario acelerado de vacunaciones](#) . Julio 2023.
20. Ministerio de Sanidad. [Coberturas de Vacunación](#) . Datos estadísticos.
21. Phalkey RK, *et al.* Preventing the preventable through effective surveillance: the case of diphtheria in a rural district of Maharashtra, India. BMC Public Health. 2013;13:317.
22. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. [Revisión del Calendario de Vacunación](#) . Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016.
23. RENAVE. [Protocolo de Vigilancia de la Difteria](#) .
24. RENAVE. [Situación de la difteria en España. Características microbiológicas, clínicas y epidemiológicas de las cepas de *C. diphtheriae*, *C. belfantii*, *C. rouxii* y *C. ulcerans* identificadas en España, 2014-2020](#) . Octubre 2021.
25. Satwekar AM, *et al.* Diphtheria and Tetanus antibody persistence in Indian pre-school children and response to a booster dose of DT vaccine. World Journal of Vaccines 2011;1:5-9.
26. The Australian Immunisation Handbook. 10th Edition. [Diphtheria](#) . Updated September 2019.
27. UK Health Security Agency. [Diphtheria: cases among asylum seekers in England, weekly data tables](#) . Updated 28 February 2023.
28. Vitek CR, *et al.* Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008.
29. World Health Organization. [Diphtheria](#) . Immunization, Vaccines and Biologicals, Geneva, 2018.
30. World Health Organization. [Diphtheria vaccine: WHO position paper - August 2017](#) . Wkly Epidemiol Rec. 2017;92:417-35.
31. World Health Organization. [Vaccine-preventable disease update: reported diphtheria cases in the WHO European Region, 2022: 10 October 2022](#) .

?

12. Enlaces de interés

- [American Academy of Pediatrics. Healthy children. Diphtheria](#)
- [Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría 2024](#)
- [CDC. Diphtheria](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Calendarios españoles](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Enfermedades inmunoprevenibles: Difteria](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Fichas técnicas de vacunas frente a difteria](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Las vacunas... una a una. Vacuna de la difteria](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Noticias sobre la difteria](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Preguntas frecuentes sobre la vacunación frente a la DTP/Tdp/Td](#)
- [Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones de la AEP. Vacunación acelerada](#)
- [European Centre for Disease Prevention and Control \(ECDC\). Diphtheria](#)
- [Ministerio de Sanidad. Información para el viajero: tétanos y difteria](#)
- [WHO. Immunization, vaccines and biologicals. Diphtheria](#)

?

13. Historial de actualizaciones

| | |
|-------------------------|--|
| 30 de agosto de 2018 | Actualización de todos los apartados. Nuevas citas bibliográficas y enlaces de interés |
| 1 de enero de 2019 | Nuevas citas bibliográficas y enlaces de interés |
| 1 de enero de 2020 | Nuevas citas bibliográficas y enlaces de interés |
| 1 de enero de 2021 | Nuevas citas bibliográficas y enlaces de interés |
| 12 de noviembre de 2021 | Se añade Tetraxim en la tabla 21.1 |
| 1 de enero de 2022 | Actualización del apartado "Epidemiología". Nuevas citas bibliográficas y enlaces de interés |
| 1 de julio de 2022 | Actualización del apartado 8 sobre Hexyon y la vacuna de la varicela |
| 25 de enero de 2023 | Cambio de nombre a Manual de Inmunizaciones |
| 2 de marzo de 2023 | Actualización de todos los apartados. Nuevas citas bibliográficas y enlaces de interés |
| 7 de agosto de 2023 | Actualización del apartado "Indicaciones y esquemas de vacunación" con la reomendación AEMPS |
| 1 de enero de 2024 | Nuevas citas bibliográficas y enlaces de interés |

-oOo-

21. Difteria

Publicado en Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones
(<https://vacunasaep.org>)
