

Manejo clínico de la difteria

Directriz

2 de febrero de 2024



Organización
Mundial de la Salud

Manejo clínico de la difteria: directriz, 2 de febrero de 2024.

WHO/Diph/Clinical/2024.1

© Organización Mundial de la Salud 2024

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la OMS refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OMS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si la obra se traduce, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: «La presente traducción no es obra de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante».

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con el Reglamento de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (<https://www.wipo.int/amc/es/mediation/rules>).

Forma de cita propuesta. Manejo clínico de la difteria: directriz, 2 de febrero de 2024 [Clinical management of diphtheria: guideline, 2 February 2024]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2024 (WHO/DIPH/Clinical/2024.1). Licencia: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

Catalogación (CIP). Puede consultarse en <http://apps.who.int/iris>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OMS, véase <https://www.who.int/publications/book-orders>. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase <https://www.who.int/es/copyright>.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OMS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OMS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OMS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Contacto

cmtm@who.int

Índice

1. Sinopsis de la directriz	4
2. Abreviaciones	6
3. Introducción	7
4. Caracterización clínica	8
5. Recomendación sobre el tratamiento antibiótico	9
6. Recomendaciones sobre la antitoxina diftérica.....	14
6.1 Mecanismo de acción de la antitoxina diftérica.....	14
6.2 Fundamento para realizar pruebas de sensibilidad a la antitoxina diftérica.....	14
6.3 Recomendación sobre las pruebas de sensibilidad a la ATD	14
6.4 Recomendación sobre la dosis de ATD.....	18
7. Procedimiento de elaboración de esta directriz	22
8. Dónde consultar esta directriz y cómo utilizarla.....	24
9. Dudas por resolver, nuevos datos probatorios y futuros estudios.....	25
10. Autoría, colaboraciones y agradecimientos.....	25
Referencias.....	27

1. Sinopsis de la directriz

Pregunta clínica: ¿Qué función desempeñan los antibióticos y la antitoxina diftérica (ATD) en el tratamiento de la difteria?

Contexto: La presente directriz se elaborará con prontitud tras reconocerse el aumento de brotes de difteria en todo el mundo. Los brotes de esta enfermedad que afectaron a Nigeria, Guinea y los países vecinos en 2023 pusieron de manifiesto la urgente necesidad de disponer de guías de práctica clínica para el tratamiento de la difteria basadas en pruebas científicas. Debido al carácter esporádico de los brotes muchos médicos de las regiones afectadas nunca han tratado la difteria aguda ni sus complicaciones. La definición de caso de difteria figura en el documento de la OMS sobre las [normas para la vigilancia de las enfermedades prevenibles mediante vacunación](#) (en inglés) (1).

Alcance: Esta directriz se centra en el manejo clínico de la difteria respiratoria y no incluye recomendaciones sobre la vacunación. Véase el [manual de laboratorio de la OMS para el diagnóstico de la difteria y otras infecciones relacionadas](#) (en inglés) (2).

Nuevas recomendaciones

- Para los pacientes con difteria presunta o confirmada la OMS recomienda los antibióticos macrólidos (azitromicina o eritromicina) con preferencia a los antibióticos penicilínicos [recomendación firme, grado de certeza científica bajo].
- La OMS recomienda no realizar pruebas sistemáticas de sensibilidad a los pacientes con difteria presunta o confirmada antes de la administración de la antitoxina diftérica (ATD) [recomendación firme, grado de certeza científica moderado].
- Para los pacientes con difteria sintomática presunta o confirmada la OMS recomienda una pauta de administración de la antitoxina diftérica que aumente en función de la gravedad de la enfermedad y del tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas, en lugar de una dosis fija para todos los pacientes [recomendación condicional, grado de certeza científica muy bajo].

Características de la difteria	Dosis de antitoxina diftérica (UI)
y <ul style="list-style-type: none"> • Laringitis o faringitis • duración < 48 horas 	20 000
y <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad nasofaríngea (pseudomembrana extensa) • duración < 48 horas 	40 000
Una o varias de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • hinchazón difusa del cuello • cualquier enfermedad ≥ 48 horas • cuadro grave (disnea, choque) 	80 000

Sobre esta directriz: Se ha elaborado con arreglo a normas y métodos encaminados a garantizar su fiabilidad. Se basa en la síntesis de los datos probatorios publicados sobre los efectos de las intervenciones en la salud y en el grado de certeza científica de esos datos determinado con el método GRADE (clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones). La síntesis y la clasificación por grados de los datos probatorios sobre los efectos de las intervenciones en la salud, así como los datos sobre los factores contextuales, se utilizan para elaborar un marco para pasar de los datos probatorios a las decisiones en cada recomendación (3). La valoración sobre los diferentes factores que figuran en ese marco (incluido el grado de certeza científica) facilita la determinación de la solidez y el sentido de cada recomendación.

Las aportaciones de los expertos son importantes para interpretar los datos probatorios y la elaboración de la directriz puede basarse en la opinión de expertos, en particular en esferas en que de momento los datos sean poco sólidos, escasos o inexistentes. Por ejemplo, las recomendaciones sobre la dosis de ATD incluidas en la directriz se basan en un examen de las pruebas científicas obtenidas a partir de los datos observacionales, así como en el conocimiento técnico y la experiencia del Grupo de Elaboración de Directrices (GED). La información sobre los colaboradores puede consultarse en línea [aquí](#).

Actualizaciones y acceso: La directriz evolutiva se redacta, difunde y actualiza en la plataforma en línea MAGICapp (<https://app.magicapp.org/#/guideline/Ea7gOL>), dotada de un formato y una estructura que facilitan el uso y la navegación, y permite agilizar la actualización de los datos probatorios y las recomendaciones, destacando las novedades al tiempo que se mantienen las recomendaciones formuladas con anterioridad. Dicho formato facilita además la adaptación, que la OMS recomienda encarecidamente para contextualizar las recomendaciones de cada sistema de salud y aumentar al máximo sus efectos en los países.

Ya se está llevando a cabo la actualización prevista para abordar las cuestiones clínicas relacionadas con la prevención de la infección entre los contactos directos de las personas con difteria.

Contexto más amplio: La presente directriz está en estrecha consonancia con el objetivo del Programa de Emergencias Sanitarias de la OMS de fortalecer la preparación, la respuesta y la resiliencia en respuesta a las emergencias sanitarias, en particular la capacidad de los Estados Miembros para proporcionar una atención segura y ampliable (5).

2. Abreviaciones

ATD	antitoxina diftérica
EAG	evento adverso grave
GED	Grupo de Elaboración de Directrices
GRADE	clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	población, intervención, comparador y criterio de valoración
RAM	resistencia a los antimicrobianos

3. Introducción

Razón de ser de esta directriz

A pesar de la ejecución de programas de vacunación contra la difteria a principios del siglo pasado, se han seguido produciendo brotes de difteria en las regiones donde la cobertura vacunal no es óptima. La pandemia de COVID-19, el desplazamiento de la población y los cambios estructurales de los sistemas de salud han tenido efectos negativos sobre la cobertura de vacunación contra la difteria. En la actualidad hay un brote prolongado de difteria en varios países de África Occidental y brotes esporádicos en todas las regiones de la OMS. Si bien la difteria es prevenible y tratable, el éxito del tratamiento depende de que el síndrome clínico se reconozca rápidamente y de que el tratamiento adecuado se administre con prontitud; el tratamiento incluye la administración oportuna de los antibióticos adecuados y de la antitoxina diftérica. El acceso a la antitoxina diftérica ha planteado dificultades debido a que la oferta mundial es reducida y hay pocos sistemas de distribución rápida.

Con esta directriz de la OMS sobre el manejo clínico de la difteria se pretende reunir en un solo documento las últimas recomendaciones basadas en datos probatorios para apoyar a los médicos en sus esfuerzos por proporcionar tratamiento de urgencia para la difteria. La directriz se elaboró a petición directa de los médicos y los ministerios de salud de los países afectados. En la actualidad, los médicos de los países afectados por brotes tienen poca o nula experiencia clínica en el manejo de los pacientes con difteria y acceso limitado a las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.

¿Cuáles son los objetivos de la directriz?

- Proporcionar recomendaciones basadas en pruebas científicas que tengan en cuenta el contexto para la toma de decisiones adecuadas sobre el manejo clínico de la difteria, incluido el uso de la antitoxina diftérica y de los antibióticos.
- Apoyar la adaptación por parte de los Estados Miembros de la OMS de esta directriz basada en pruebas científicas a las políticas nacionales sobre la difteria para su manejo clínico.
- Fundamentar el programa de investigación clínica al señalar las lagunas de conocimiento que limitan la capacidad para elaborar recomendaciones basadas en pruebas científicas.

¿Quiénes son los destinatarios de la directriz?

Los principales destinatarios de esta directriz son los médicos que atienden a los pacientes con difteria. También están destinadas a los administradores de salud a nivel de establecimiento de salud o de jurisdicción para que conciben herramientas o protocolos locales que ayuden a los médicos a tratar a los pacientes con difteria y orienten la adquisición y asignación de los tratamientos recomendados. Además, están encaminadas a orientar a los investigadores y financiadores de estudios para que subsanen las deficiencias y dudas encontradas en relación con las pruebas científicas.

4. Caracterización clínica

La difteria respiratoria es causada por las cepas de *Corynebacterium diphtheriae* que tienen afinidad por las vías respiratorias altas (nariz y garganta) y producen una toxina que ocasiona enfermedad localizada y, en casos graves, deterioro de las vías respiratorias y complicaciones sistémicas. La difteria se presenta cuando la toxina bacteriana inflama la mucosa epitelial, lo que produce un exudado en la faringe, la nasofaringe, las amígdalas o la laringe (o en varias de estas partes) que puede adquirir el característico aspecto de pseudomembrana blanca grisácea. La pseudomembrana fibrinosa puede provocar obstrucción respiratoria. La toxina inhibe la síntesis de proteínas y ocasiona muerte celular, lo que da lugar a la descomposición del epitelio; además, la propagación ulterior a los ganglios linfáticos locales puede producir hinchazón del cuello. La diseminación de la toxina en la sangre puede afectar el miocardio (corazón), los riñones y el sistema nervioso. *C. diphtheriae* también puede provocar infecciones de la piel y de las heridas. En esta directriz no se examina la enfermedad cutánea.

La gravedad de la difteria se define en las directrices operativas de la OMS anteriores.

- Enfermedad leve: enfermedad localizada en la laringe o la faringe de 2 días de duración;
- Enfermedad grave o generalizada: duración de 3 días o más, hinchazón difusa del cuello (aspecto de «cuello de toro»), disnea o inestabilidad hemodinámica *âââ*

En una revisión sistemática reciente se indica que la tasa de letalidad en las personas no vacunadas infectados con cepas productoras de toxina es del 29% (8). Las tasas de letalidad en los entornos de recursos limitados son muy variables, pero en algunos brotes epidémicos han alcanzado el 50% (9) (10).

Transmisión: La difteria se propaga de persona a persona principalmente a través del aire y con menos frecuencia por contacto directo. El período de incubación suele ser de 2 a 5 días.

Los tratamientos actuales incluyen los siguientes:

- neutralización de la toxina libre con antitoxina diftérica;
- antibióticos para evitar un mayor crecimiento bacteriano; y
- vigilancia y tratamiento de apoyo para prevenir y tratar las complicaciones, por ejemplo, la obstrucción de las vías respiratorias y miocarditis. Las intervenciones de urgencia pueden salvarle la vida a los pacientes con obstrucción inminente de las vías respiratorias. Las posibles opciones incluyen maniobras básicas de las vías respiratorias, intubación endotraqueal, cricotiroidotomía (con aguja o tratamiento quirúrgico) y traqueostomía. Los riesgos y beneficios de cada tratamiento dependerán de la experiencia del personal médico tratante.

5. Recomendación sobre el tratamiento antibiótico

Los antibióticos se utilizan para evitar un mayor crecimiento bacteriano y la producción de toxina, lo que reduce el riesgo de mayor daño orgánico, así como la transmisión bacteriana a otras personas. Tradicionalmente se han utilizado penicilinas (bencilpenicilina, bencilpenicilina procaínica y fenoximetilpenicilina), pero también se han empleado macrólidos (por ejemplo, eritromicina o azitromicina). La prevalencia de la resistencia a ambas clases de antimicrobianos en las cepas de *C. diphtheriae* varía según la región y con el tiempo; por ello, los patrones locales de resistencia solo pueden conocerse mediante pruebas de sensibilidad bacteriana. Los últimos estudios han demostrado una mayor resistencia a la penicilina que a los macrólidos (11). Los antibióticos también se utilizan para prevenir la difteria en los contactos directos de los pacientes infecciosos; la OMS elabora actualmente recomendaciones al respecto.

Recomendación sin reservas a favor

En los pacientes con difteria presunta o confirmada la OMS recomienda utilizar los antibióticos macrólidos (azitromicina o eritromicina) con preferencia a los antibióticos penicilínicos [recomendación firme, grado de certeza científica bajo].

Observaciones:

- Los antibióticos se deben administrar junto con la antitoxina diftérica y no se debe retrasar su administración.
- Los últimos datos probatorios indican que hay una resistencia cada vez mayor a las penicilinas y una menor resistencia a los macrólidos. Las pruebas de sensibilidad local a los antimicrobianos son fundamentales para garantizar el uso correcto y continuo de los antibióticos. Las pruebas de laboratorio que se recomienda realizar cuando sobrevienen brotes se pueden consultar [aquí](#).
- La decisión de qué macrólido utilizar dependerá de la disponibilidad y la viabilidad.

Información práctica

Los **antibióticos macrólidos** incluyen la azitromicina y la eritromicina. Aunque es posible administrarlos por vía parenteral, normalmente solo se utiliza esta vía cuando no es posible administrarlos por vía oral, por ejemplo, cuando el paciente no puede tragar medicamentos orales. La decisión de qué macrólido utilizar dependerá de la disponibilidad y la viabilidad. Las dosis recomendadas son las siguientes:

- **Azitromicina:** administrar por vía oral o intravenosa una vez al día
 - Niños: 10 a 12 mg/kg una vez al día (máximo 500 mg al día)
 - Adultos: 500 mg una vez al día
- **Eritromicina:** administrar por vía oral o intravenosa cada seis horas
 - Dosis (niños y adultos): 10 a 15 mg/kg cada 6 horas, máximo 500 mg por dosis o 2 gramos al día

Antibióticos penicilínicos

Se facilita información práctica sobre la penicilina en caso de que no se disponga de antibióticos macrólidos y las pruebas de sensibilidad indiquen sensibilidad a la penicilina. La penicilina se puede administrar por vía oral o parental (intravenosa o intramuscular). La administración parenteral se utiliza principalmente para alcanzar concentraciones tisulares suficientes, sobre todo en los pacientes con un cuadro grave.

- **Bencilpenicilina procaínica (penicilina G):** administrar por inyección intramuscular
 - Dosis (niños y adultos): 50 mg/kg una vez al día. La dosis máxima es de 1,2 g al día.
- **Bencilpenicilina acuosa (penicilina G):** administrar por inyección intramuscular o infusión intravenosa lenta
 - Dosis (niños y adultos): 100 000 unidades/kg al día en una dosis fraccionada de 25 000 UI/kg cada 6 horas. La dosis máxima es de 4 MUI o 2,4 g al día.

- **Fenoximetilpenicilina V:** administrar por vía oral
 - Dosis (niños y adultos): 50 mg/kg al día en dosis fraccionadas administradas cada 6 horas (cada dosis de 10 a 15 mg/kg, máximo 500 mg por dosis)

Cuando sobreviene un brote de difteria es importante hacer un uso racional de los antibióticos y un seguimiento, en particular si hay cambios en la resistencia a los antibióticos, los cuales se determinan con pruebas de sensibilidad.

De los datos probatorios a la decisión

Beneficios y efectos nocivos	La opción recomendada tiene beneficios netos considerables
<p>El GED consideró que el tratamiento de referencia para los pacientes con difteria presunta o confirmada es la administración de antibióticos con preferencia a prescindir de su utilización. Es probable que los antibióticos macrólidos no afecten la mortalidad ni la tasa de efectos secundarios graves, en cambio, los antibióticos penicilínicos como la eritromicina pueden aumentar la tasa de efectos secundarios gastrointestinales. Los efectos del tratamiento con macrólidos, en comparación con las penicilinas, son muy inciertos en cuanto a la tasa de miocarditis, la hospitalización, la necesidad de intervención de las vías respiratorias, los nuevos casos de difteria y el fracaso terapéutico. Con todo, la estimación puntual del fracaso terapéutico favorece a los macrólidos frente a las penicilinas.</p> <p>La carga del tratamiento con penicilinas es considerablemente mayor que con azitromicina e incluye la necesidad de dosis más frecuentes en general y de la administración intravenosa de la bencilpenicilina en particular. Aunque el riesgo de resistencia a los antibióticos es incierto y depende de los patrones locales de resistencia, el GED señaló que los datos actuales indican que el riesgo de resistencia a la penicilina es mayor que el de resistencia a los macrólidos, lo que permite suponer posibles beneficios del tratamiento con macrólidos.</p> <p>Cuando no se disponga de la antitoxina diftérica y sea poco probable que se consiga en poco tiempo, cabe tener en cuenta el beneficio teórico del tratamiento antibiótico doble. En tales casos, cuando se desconoce la sensibilidad bacteriológica, los médicos pueden optar, a la espera de los datos de sensibilidad, por el tratamiento simultáneo con antibióticos macrólidos y betalactámicos.</p>	
Grado de certeza científica	Bajo
<p>El resumen de los datos probatorios de los resultados priorizados se basó en gran parte en un ensayo clínico comparativo aleatorizado (n=86) en que se comparó la penicilina (bencilpenicilina seguida de fenoximetilpenicilina V) con la eritromicina para el tratamiento de la difteria.</p> <p>El grado de certeza científica se consideró moderado respecto de la mortalidad (se rebajó debido a la imprecisión), muy bajo para la miocarditis (se rebajó debido a la imprecisión y al riesgo de sesgo), muy bajo para la hospitalización y la intervención de vías respiratorias (se rebajó debido a la imprecisión y al carácter indirecto), muy bajo para los casos nuevos de difteria (se rebajó debido a la imprecisión y al carácter indirecto) y muy bajo para el fracaso terapéutico (se rebajó debido al riesgo de sesgo, a la imprecisión y al carácter indirecto). El grado de certeza científica se consideró moderado respecto de los efectos secundarios graves (se rebajó debido al riesgo de sesgo), bajo respecto de los efectos secundarios gastrointestinales (se rebajó debido al riesgo de sesgo y a la imprecisión), alto respecto de la carga del tratamiento y muy bajo respecto de la resistencia a los antibióticos.</p>	
Valores y preferencias	No se prevén variaciones importantes
<p>Los pacientes valoran mucho recibir menos dosis y un tratamiento farmacológico oral, en lugar de múltiples dosis y administración parenteral de los medicamentos, y en menor medida, la posibilidad teórica de una mayor eficacia con el tratamiento con macrólidos. El GED consideró que los aspectos relativos a la resistencia a los antimicrobianos son tan importantes como los aspectos individuales de cada paciente, si no es que más.</p>	

<p>Recursos</p> <p>Los recursos necesarios para utilizar de forma habitual el tratamiento antibiótico con penicilina administrada en dosis frecuentes por vía intramuscular o intravenosa son considerablemente mayores que para el tratamiento oral diario con, por ejemplo, azitromicina.</p> <p>Las pruebas de sensibilidad de las cepas aisladas utilizadas para orientar el tratamiento no siempre son confiables ni están disponibles de manera oportuna, en particular en los entornos de brotes epidémicos. Por ello, los médicos deben administrar el antibiótico al que sea menos probable que las cepas presenten resistencia.</p>	<p>Problemas importantes o posibles problemas no investigados</p>
<p>Equidad</p> <p>El GED examinó detenidamente la disponibilidad de los antibióticos penicínicos y los macrólidos, y el hecho de que en la mayoría de los entornos no hay problemas importantes en cuanto a la equidad en materia de accesibilidad a ambos tratamientos. Dado que la carga del tratamiento es mayor con las penicilinas se consideró la preferencia por los macrólidos, lo que repercute en la equidad en el acceso a los recursos de atención médica.</p> <p>El GED analizó los datos sobre la resistencia de las bacterias diftéricas a los antibióticos betalactámicos y macrólidos, así como la posibilidad de que el uso generalizado de los macrólidos empeore la resistencia a los antimicrobianos y la equidad en materia de salud a largo plazo. La declaración de valores y preferencias acordados pesó mucho en el examen del GED cuando la resistencia a los antibióticos se consideraba tan importante como los aspectos individuales de cada paciente, si no es que más. El GED formuló una recomendación firme a favor de los macrólidos, habida cuenta de la viabilidad de su uso y de que es probable que su utilización durante los brotes epidémicos tenga pocos efectos en los patrones de resistencia más amplios.</p>	<p>Problemas importantes o posibles problemas no investigados</p>
<p>Aceptabilidad</p> <p>El GED señaló que la administración por vía intravenosa puede ser adecuada para los pacientes gravemente enfermos y hospitalizados o que no toleran los medicamentos administrados por vía oral. Además, algunos miembros del grupo hicieron observaciones sobre la posibilidad de administrar de forma concomitante penicilinas y macrólidos a los pacientes gravemente enfermos cuando se desconozcan los patrones de sensibilidad, particularmente durante las etapas tempranas de los brotes epidémicos, cuando es posible que no se disponga de la antitoxina diftérica.</p> <p>Se sabe que los macrólidos tienen efectos secundarios gastrointestinales que pueden influir en la aceptabilidad de la recomendación, aunque estos no son graves (12).</p> <p>La aceptabilidad del uso de los macrólidos fue un factor fundamental a la hora de recomendar su administración, en particular de la azitromicina por vía oral en lugar de la penicilina por vía intravenosa o intramuscular.</p> <p>Se señaló el hecho de que en el actual libro de la OMS sobre la clasificación AWARE de antibióticos (13) la difteria no figura entre las indicaciones de la azitromicina.</p>	<p>Problemas importantes o posibles problemas no investigados</p>
<p>Viabilidad</p> <p>La viabilidad de uso de los antibióticos macrólidos es muy alta en comparación con los antibióticos penicínicos. En el caso de los pacientes gravemente enfermos, las cuestiones relacionadas con la viabilidad son menos importantes, ya que es posible que se prefiera la vía de administración intravenosa, que se puede utilizar con ambas clases de antibióticos. El tratamiento de los pacientes gravemente enfermos se ha centrado en gran medida en la posible carga alta que supone la resistencia a los antibióticos betalactámicos.</p> <p>Cuando sobreviene un brote de difteria es importante hacer un uso racional de los antibióticos y un seguimiento, en particular si hay cambios en la resistencia a los antibióticos, los cuales se determinan con pruebas de sensibilidad.</p>	<p>Problemas importantes o posibles problemas no investigados</p>

Justificación

Al pasar de los datos probatorios a las recomendaciones, el GED hizo hincapié en la carga relativa del tratamiento con las penicilinas y los macrólidos. El Grupo examinó las características epidemiológicas conocidas y variables de la resistencia de *Corynebacterium diphtheriae* a los antibióticos, así como la ausencia de consecuencias clínicas adversas concluyentes con el uso de los macrólidos.

Normalmente la OMS no formula recomendaciones firmes cuando el grado de certeza científica es bajo. Una excepción es cuando el grado bajo de certeza científica indica equivalencia o beneficio del tratamiento (en este caso, los macrólidos equivalentes o superiores a las penicilinas) y hay una certeza científica elevada de que produce menos efectos perjudiciales. En el caso que nos ocupa, hay un grado elevado de certeza científica de que la carga del tratamiento parenteral con penicilina varias veces al día es mayor.

El GED formuló una recomendación firme a favor de los macrólidos, habida cuenta de la viabilidad de su uso y de que es probable que su administración durante los brotes epidémicos tenga pocos efectos en los patrones de resistencia más amplios.

Pregunta clínica (PICO)

Población: personas con difteria presunta o confirmada

Intervención: antibiótico macrólido

Comparador: antibiótico penicilínico

Resumen

El resumen completo de la síntesis de los datos científicos se puede consultar aquí (14).

Criterio de valoración	Resultados y determinaciones de los estudios	Comparador penicilina	Intervención macrólido	Grado de certeza científica (calidad de los datos probatorios)	Resumen
Intervalo de tiempo					
Mortalidad (10 días)	Riesgo relativo: 1 Datos procedentes de 86 participantes de 1 estudio ¹ (comparativo aleatorizado)	10 por cada 1000 Diferencia:	10 por cada 1000 0 menos por cada 1000 (IC 95%)	Moderado Debido a la grave imprecisión ²	Es probable que la selección del antibiótico no afecte la mortalidad.
Miocarditis	Datos procedentes de 86 participantes de 1 estudio ³ (comparativo aleatorizado)	68 por cada 1000 Diferencia:	0 por cada 1000 68 menos por cada 1000 (IC 95%: de 166 menos a 29 más)	Muy bajo Debido a la grave imprecisión y al grave riesgo de sesgo ⁴	Hay muchas dudas en cuanto a si la selección del antibiótico afecta la tasa de miocarditis.
Fracaso terapéutico Se deduce cuando en el día 8 la colonización no ha sido eliminada (un valor más elevado indica un mayor fracaso terapéutico) ⁵	Riesgo relativo Basado en los datos procedentes de 238 participantes de 1 estudio	160 por cada 1000 Diferencia:	80 por cada 1000 80 menos por cada 1000 (IC 95%: de 173 menos a 8 más)	Muy bajo debido al grave riesgo de sesgo, al grave carácter indirecto y a la grave imprecisión ⁶	Hay dudas en cuanto a si la selección del antibiótico afecta la tasa del fracaso terapéutico.

Criterio de valoración	Resultados y determinaciones de los estudios	Comparador penicilina	Intervención macrólido	Grado de certeza científica (calidad de los datos probatorios)	Resumen
Intervalo de tiempo					
Efectos secundarios graves	Datos procedentes de 86 participantes de 1 estudio ⁷ (comparativo aleatorizado)	0 por cada 100 Diferencia:	0 por cada 100 0 menos por cada 100 (IC 95%)	Moderado Debido al grave riesgo de sesgo ⁸	Es probable que la selección del antibiótico no afecte la tasa de efectos secundarios graves.
Efectos secundarios gastrointestinales	Riesgo relativo Basado en los datos procedentes de 86 participantes de 1 estudio ⁹	23 por cada 1000 Diferencia:	191 por cada 1000 167 más por cada 1000 (IC 95%: de 18 más a 318 más)	Bajo	Es posible que la eritromicina aumente la tasa de efectos secundarios gastrointestinales.
Hospitalización + intervención de las vías respiratorias según se deduce del tiempo que transcurre hasta que las membranas mucosas están despejadas ¹⁰	Determinado por el tiempo transcurrido hasta que las membranas mucosas se despejan; cuanto más bajo, mejor. Basado en los datos procedentes de 86 participantes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	3 días (mediana)	3 días (mediana) IC 95%	Muy bajo Debido al carácter indirecto extremo de los datos y a la grave imprecisión ¹¹	Hay muchas dudas en cuanto a si la selección del antibiótico afecta la tasa de hospitalización o la necesidad de intervención de las vías respiratorias.
Nuevos casos de difteria según se deduce del tiempo transcurrido hasta la curación bacteriológica determinada por cultivo	Determinado por el tiempo transcurrido hasta la curación bacteriológica (cuanto menor sea, mejor) Basado en los datos procedentes de 86 participantes de 1 estudio (comparativo aleatorizado)	2 días (mediana)	2 días (mediana) IC 95%	Muy bajo debido a la grave imprecisión y al extremo carácter indirecto ¹²	Hay muchas dudas en cuanto a si la selección del antibiótico afecta la tasa de nuevos casos de difteria.

1. Estudio principal [15]. **Referencia o comparador:** No hay estudios publicados.
2. **Discordancia: no grave. Carácter indirecto: no grave. Imprecisión: grave.** Solo hay datos de un estudio. **Sesgo de publicación: no grave.**
3. Estudio principal [15]. **Punto de referencia o comparador:** estudio principal [15].
4. **Riesgo de sesgo: grave.** Datos incompletos o grandes pérdidas en el seguimiento, notificación selectiva de los resultados. **Imprecisión: grave.** Solo hay datos de un estudio.
5. Indefinido.
6. **Riesgo de sesgo: grave.** Notificación selectiva de los resultados. **Carácter indirecto: grave.** No se dispone de comparaciones directas. **Imprecisión: grave.** Solo hay datos de un estudio.
7. Estudio principal [15]. **Referencia o comparador:** grupo de control de referencia utilizado para la intervención [15].
8. **Riesgo de sesgo: grave.** Notificación selectiva de los resultados.
9. Estudio principal [15]. **Referencia o comparador:** grupo de control de referencia utilizado para la intervención [15].
10. Indefinido
11. **Carácter indirecto: muy grave.** No se dispone de comparaciones directas. **Imprecisión: grave.** Solo hay datos de un estudio.
12. **Carácter indirecto: muy grave.** No se dispone de comparaciones directas. **Imprecisión: grave.** Solo hay datos de un estudio.

6. Recomendaciones sobre la antitoxina diftérica

La antitoxina diftérica (ATD) es el tratamiento de referencia para la difteria. Tiene efectos importantes en la mortalidad y se ha utilizado desde finales del siglo XIX. Según la revisión sistemática, la reducción de la mortalidad relativa es del 76% (RR: 0,24 [IC 95%: 0,22-0,28]) y es más eficaz cuando se administra rápido (8).

Hay una escasez mundial de la ATD debido a que hay pocos fabricantes y su capacidad es reducida.

6.1 Mecanismo de acción de la antitoxina diftérica

La antitoxina diftérica está dirigida contra la toxina diftérica que secretan las bacterias patógenas. La toxina diftérica se une a las células por medio del precursor del factor de crecimiento epidérmico que se une a la heparina (pro-HB-EGF); tras unirse a la célula, entra por endocitosis y durante ese proceso las subunidades que la componen se separan. El endosoma libera la subunidad activa A, que inhibe la ribosilación de ADP del factor de elongación 2, lo que pone fin a la síntesis de proteínas provocando así la muerte celular (16). La ATD es eficaz para neutralizar la toxina extracelular, pero una vez que la toxina entra a las células, ya no es eficaz para evitar las consecuencias intracelulares.

Las concentraciones de anticuerpos y la actividad neutralizante de la antitoxina se han analizado mediante ensayos de citotoxicidad realizados con el suero de cuatro pacientes que recibieron antitoxina diftérica por sospecha de difteria, pero que no tenían la enfermedad (17). No se ha determinado oficialmente la dosis mínima de ATD en el ser humano; con las dosis empleadas en el tratamiento de la difteria se presupone que la duración de la enfermedad o su gravedad indican de forma aproximada la cantidad de toxina circulante.

6.2 Fundamento para realizar pruebas de sensibilidad a la antitoxina diftérica

La antitoxina diftérica se obtiene a partir del suero de caballos que son expuestos al toxoide diftérico. Debido a la posibilidad de reacciones alérgicas inmediatas a las infusiones intravenosas de la ATD, algunos fabricantes recomiendan realizar pruebas de sensibilidad, es decir, una exposición gradual del paciente a pequeñas dosis de ATD durante un período de observación. Si no se observan eventos adversos, se procede a administrar la dosis completa. Si hay indicios de una reacción a la ATD, se puede proceder a la desensibilización mediante la administración progresiva de dosis cada vez mayores en un esfuerzo por que los pacientes alérgicos reciban tratamiento.

En muchos brotes epidémicos no se han realizado pruebas de sensibilidad debido, entre otras razones, a que su valor de predicción de reacciones adversas a la dosis completa de la ATD se considera deficiente; al retraso importante que pueden generar para que se reciba el tratamiento que salva vidas cuando los recursos son muy limitados; y a la relativa seguridad que ofrece el tratamiento médico de las reacciones a la ATD cuando el riesgo que conlleva no administrar la antitoxina es importante (18). En la presente directriz se ha examinado la necesidad de realizar pruebas de sensibilidad a la ATD y se ha formulado la recomendación correspondiente.

6.3 Recomendación sobre las pruebas de sensibilidad a la ATD

Recomendación sin reservas en contra

La OMS recomienda no realizar pruebas sistemáticas de sensibilidad a los pacientes con difteria presunta o confirmada antes de la administración de la antitoxina diftérica [recomendación firme, grado de certeza científica moderado].

Observaciones:

- Debido al riesgo de reacción alérgica hay que asegurarse de que se dispone de suficiente personal capacitado y equipo, y de que los pacientes son atendidos en un área donde puedan ser vigilados de cerca.

Información práctica

La OMS recomienda no realizar pruebas de sensibilidad sistemáticas antes de administrar la antitoxina diftérica.

En el brote de difteria que sobrevino en Bangladesh durante 2017 y 2018 en un campamento abarrotado de migrantes rohinyás se administraron antihistamínicos, así como corticosteroides según el peso 30 minutos antes de la infusión intravenosa de ATD (18). Se administró clorfenamina por vía oral e hidrocortisona por vía intravenosa. No se encontraron publicaciones específicas sobre la difteria que comparen las estrategias profilácticas. Los encargados de poner en práctica la presente directriz podrían tener en cuenta los datos probatorios indirectos procedentes de los estudios sobre las heridas por mordedura de serpiente tratadas con antitoxina de origen equino. El ensayo controlado aleatorizado más grande de pacientes mordidos por serpientes (n=1007) reveló que la tasa de eventos adversos a la antitoxina en aquellos tratados con esteroides, antihistamínicos o ambos era semejante a la tasa de eventos adversos en aquellos tratados con placebo (20).

En caso de reacción alérgica grave, hay que asegurarse de que se dispone de suficiente personal capacitado y equipo, y de que los pacientes son atendidos en un área donde puedan ser vigilados de cerca. Esto incluye:

- equipo de monitoreo: oxímetro de pulso, monitoreo de la presión arterial y termómetro;
- medicamentos para urgencias: adrenalina (1:1000), salbutamol, antihistamínicos intravenosos (p. ej., clorfenamina), corticosteroides (p. ej., prednisolona e hidrocortisona), líquidos por vía intravenosa (lactato de Ringer o solución salina al 0,9% p/v) y dispositivos de suministro y administración de oxígeno; y
- equipo para urgencias: equipo de manejo de vías respiratorias y de aspiración adecuado para la edad, oxigenación (respirador manual y oxígeno) y soporte cardiovascular (cánulas intravenosas y equipos de infusión intravenosa).

De los datos probatorios a la decisión

Beneficios y efectos nocivos	La opción recomendada tiene un beneficio neto considerable
<p>Es probable que la mortalidad disminuya cuando se administra ATD a los pacientes con difteria presunta o confirmada sin realizarse pruebas de sensibilidad sistemáticas, en comparación con cuando se llevan a cabo las pruebas de alergia y la desensibilización. Este beneficio se explica porque las pruebas de sensibilidad sistemáticas dan lugar a un número considerable de pacientes que no recibirán ATD debido a un resultado indicativo de alergia y porque la desensibilización no está disponible o no suele tener éxito.</p> <p>Cuando no se realizan pruebas de sensibilidad sistemáticas, los pacientes reciben la ATD y, por lo tanto, el beneficio de una menor mortalidad. Esto es cierto incluso para la gran mayoría de las personas que presentan reacciones alérgicas tratables clínicamente, lo que permite la administración de la dosis completa de ATD.</p>	
Grado de certeza científica	Moderado
<p>Los datos probatorios sobre la realización de pruebas de sensibilidad sistemáticas antes de administrar la ATD proceden de los estudios con intervenciones de un solo grupo que han notificado tasas de eventos adversos relacionados con el uso de la antitoxina. El análisis de decisiones que formó parte de los métodos incorporó los datos probatorios de 14 estudios de un solo grupo y proporcionó un grado moderado de certeza científica de que las pruebas de sensibilidad sistemáticas aumentan la mortalidad.</p>	
Valores y preferencias	No se prevén variaciones importantes
<p>Los pacientes otorgan un gran valor a evitar la muerte y un valor menor a evitar los eventos adversos intensos derivados del tratamiento.</p>	

Recursos	La opción recomendada no plantea problemas importantes.
Si se opta por no realizar pruebas de sensibilidad sistemáticas a todos los pacientes a quienes se recomienda recibir la ATD se logra ahorrar recursos en cuanto a tiempo y materiales necesarios para las pruebas de sensibilidad y la desensibilización.	

Equidad	La opción recomendada no plantea problemas importantes
El GED aportó información en el sentido de que si no se realizan pruebas de sensibilidad de forma sistemática a todos los pacientes a quienes se recomienda recibir la ATD, es posible que la accesibilidad a la antitoxina y la oportunidad con que se recibe aumenten.	

Aceptabilidad	Problemas importantes o posibles problemas no investigados
<p>El GED hizo observaciones acerca de los datos publicados sobre el tiempo que transcurre hasta que se administra la ATD con miras a mejorar los desenlaces en los pacientes gravemente enfermos, así como sobre los efectos de las pruebas de sensibilidad sistemáticas en el retraso con que se administra la antitoxina.</p> <p>El GED también formuló observaciones sobre los protocolos disponibles para administrar antihistamínicos o corticosteroides de forma sistemática antes de administrar la ATD. Aunque el GED no proporcionó recomendaciones concretas sobre estos medicamentos, en la sección Información práctica se resumen las estrategias utilizadas en los brotes epidémicos.</p>	

Viabilidad	Problemas importantes o posibles problemas no investigados
El GED hizo observaciones sobre las dificultades que plantea realizar pruebas de sensibilidad sistemáticas, en particular en los entornos de brotes epidémicos con un gran número de pacientes y prestadores de atención de salud diversos.	

Justificación

Al pasar de los datos probatorios a la recomendación firme en contra de que se realicen pruebas de sensibilidad sistemáticas a los pacientes a quienes se recomienda recibir la ATD, el GED destacó el grado moderado de certeza científica en cuanto al beneficio de una menor mortalidad. Aunque persiste la preocupación por la posibilidad de una respuesta alérgica sistémica durante la administración de la ATD, el GED recomendó que no se lleven a cabo pruebas de sensibilidad de forma sistemática, habida cuenta del gran valor que se otorga a evitar la muerte.

Pregunta clínica (PICO)

Población:	personas con difteria presunta o confirmada en quienes está indicada la antitoxina diftérica
Intervención:	realizar pruebas de sensibilidad antes de la administración de la antitoxina diftérica
Comparador:	no realizar pruebas de sensibilidad antes de la administración de la antitoxina diftérica

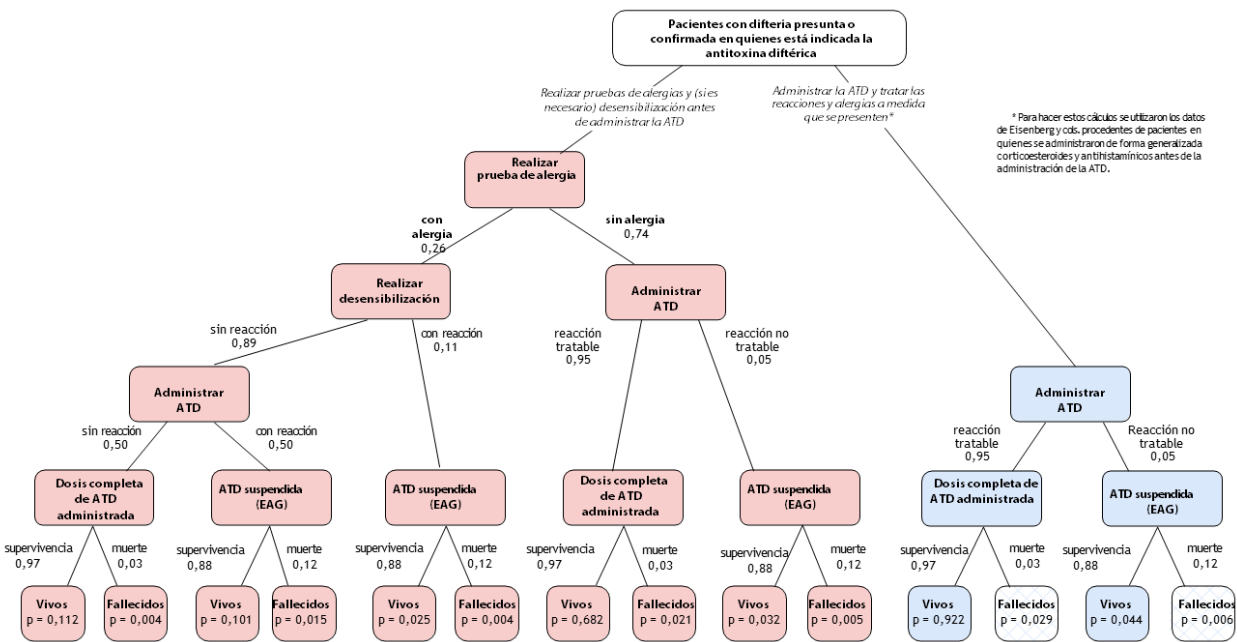
Resumen

El resumen completo de la síntesis de los datos probatorios se puede consultar aquí (14).

Se elaboró un árbol de decisión a partir de supuestos basados en el trabajo de Eisenberg y cols. (18).

La mortalidad calculada fue de 12,5% sin ATD y de 3% con ATD, aplicando el cociente de riesgo relativo de 0,24 (8). Las hipótesis fundamentales fueron que: 1) la administración incompleta de la ATD no tiene beneficio clínico; 2) la administración completa de la ATD se logra en el 95% de los casos cuando se administra de forma simultánea con antihistamínicos y corticosteroides; 3) los eventos adversos graves asociados a la ATD alcanzan el 3% (anafilaxia); y 4) los eventos adversos graves asociados a la administración de la ATD producen una mortalidad insignificante (cero) (18).

Figura: Probabilidades de desenlaces basadas en otras estrategias



Los recuadros rojos (lado izquierdo del diagrama) representan el árbol de probabilidades cuando antes de administrar la ATD se llevan a cabo las pruebas de alergia y, de ser necesario, la desensibilización.

Los recuadros azules (lado derecho del diagrama) representan el árbol de probabilidades cuando se administra la ATD y las alergias se tratan conforme aparecen (sin pruebas de alergia ni desensibilización).

Criterio de valoración	Resultados y determinaciones de los estudios	Comparador	Intervención	Grado de certeza científica (calidad de los datos probatorios)	Resumen
Mortalidad	Riesgo relativo 0,74 (observacional, no aleatorizado)	Sin pruebas de sensibilidad	Con pruebas de sensibilidad	Moderado	Es probable que la administración de la ATD sin pruebas de alergia disminuya la mortalidad en comparación con la realización de pruebas de alergias y desensibilización.
		47 por cada 1000 Diferencia:	35 por cada 1000 12 menos por cada 1000 (IC 95%)		

6.4 Recomendación sobre la dosis de ATD

Recomendación condicional a favor

La OMS recomienda administrar a los pacientes con difteria sintomática presunta o confirmada una sola dosis de la antitoxina diftérica con la opción de ajustar la dosis según la gravedad de la enfermedad y el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas, en lugar de una dosis fija para todos los pacientes [recomendación condicional, grado muy bajo de certeza científica].

Características de la difteria	Dosis de antitoxina diftérica (UI)
<ul style="list-style-type: none"> Laringitis o faringitis y <ul style="list-style-type: none"> duración < 48 horas 	20 000
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad nasofaríngea (pseudomembrana extensa) y <ul style="list-style-type: none"> duración < 48 horas 	40 000
Una o varias de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> hinchazón difusa del cuello cualquier enfermedad ≥ 48 horas cuadro grave (disnea, choque) 	80 000

Observaciones:

- La antitoxina diftérica debe administrarse lo antes posible, ya que la administración oportuna está asociada a mejores desenlaces clínicos. Es posible que el tratamiento temprano disminuya el uso en general de la ATD al evitar que se administren dosis más elevadas una vez que la enfermedad ha progresado.

Información práctica

Premedicación

Se han utilizado esteroides y antihistamínicos en algunos brotes epidémicos; en el más importante se notificaron tasas muy bajas de efectos adversos (3% sin defunciones). Sin embargo, los datos probatorios indirectos procedentes de los estudios con la antitoxina para tratar otras enfermedades (mordedura de serpiente) no revelaron diferencias significativas en la disminución de los eventos adversos cuando se administraron antihistamínicos (20). La premedicación no debe retrasar la administración de la ATD y se pueden administrar dosis de antihistamínicos cuando se consideren parte del tratamiento habitual.

La ATD se debe administrar en un entorno monitorizado.

En casos raros se puede presentar una reacción alérgica grave. Los entornos clínicos deben contar con personal capacitado, equipo, medicamentos para urgencias y equipos y protocolos para controlar la anafilaxia u otros eventos adversos graves, lo que incluye:

- equipo de monitoreo: oxímetro de pulso, monitoreo de la presión arterial y termómetro;

- medicamentos para urgencias: adrenalina (1:1000), salbutamol, antihistamínicos intravenosos (p. ej., clorfenamina), corticosteroides (p. ej., prednisolona e hidrocortisona), líquidos por vía intravenosa (lactato de Ringer o solución salina al 0,9 % p/v) y dispositivos de suministro y administración de oxígeno; y
- equipo para urgencias: equipo de manejo de vías respiratorias y de aspiración adecuado para la edad, oxigenación (respirador manual y oxígeno) y soporte cardiovascular (cánulas intravenosas y equipos de infusión intravenosa).

En los carteles siguientes se proporciona más información:

- **WHO/Diph/DAT/Poster_A/2024.1:**
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376234/WHO-Diph-DAT-Poster_A-2024.1-spa.pdf
- **WHO/Diph/DAT/Poster_B/2024.1:**
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376236/WHO-Diph-DAT-Poster_B-2024.1-spa.pdf
- **WHO/Diph/DAT/Poster_C/2024.1:**
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376238/WHO-Diph-DAT-Poster_C-2024.1-spa.pdf

De los datos probatorios a la decisión

Beneficios y efectos nocivos	Beneficio neto pequeño o poca diferencia entre las opciones <p>Hay muy poca certeza científica sobre los efectos de las distintas pautas posológicas de la antitoxina diftérica en la mortalidad. Con todo, el tratamiento de referencia actual (aumento de la dosis) está bien establecido en la práctica clínica a nivel mundial. La principal consecuencia negativa de una dosis excesiva de ATD es el consumo de un recurso escaso. Los eventos clínicos adversos relacionados con la dosis no están bien caracterizados. El beneficio de aumentar la dosis de ATD es reflejo de los supuestos teóricos de que en la enfermedad grave o tardía circula una mayor cantidad de toxina diftérica. El GED consideró que para recomendar un cambio en la práctica serían necesarias pruebas convincentes de los beneficios que reportaría, pero esas pruebas no existen.</p>
Grado de certeza científica	Muy bajo <p>El resumen de los datos probatorios sobre la dosis de la antitoxina diftérica proviene de un conjunto de series de casos observacionales y de un ensayo clínico cuasialeatorizado. En general, el grado de certeza científica correspondiente al criterio de valoración de la mortalidad se considera muy bajo (se rebajó debido al riesgo de sesgo, a la imprecisión y a la incongruencia).</p>
Valores y preferencias	Se prevén variaciones importantes o se desconoce si las habrá <p>Cuando hay dudas sobre la dosis óptima de antitoxina diftérica, los pacientes valoran mucho recibir una dosis que sea suficiente; sin embargo, esto podría reducir el número total de pacientes que pueden ser tratados. El GED reconoce que es probable que haya variaciones importantes en estos valores y preferencias.</p>
Recursos	Problemas importantes o posibles problemas no investigados <p>La disponibilidad de la ATD es motivo de preocupación en todo el mundo y debe hacerse todo lo posible para garantizar que la capacidad de fabricación y distribución de la antitoxina coincida con las necesidades mundiales. El GED analizó los mayores recursos que se requieren para ofrecer pautas posológicas variables, incluidas dosis más elevadas para los pacientes que presentan cuadros más graves o que solicitan atención en</p>

una etapa más avanzada de la enfermedad. Con todo, habida cuenta de la importancia que los pacientes darán a los posibles beneficios de mejorar los desenlaces en pacientes muy enfermos, como se menciona en la declaración de valores y preferencias, el GED recomienda una pauta posológica variable.

El GED también examinó la importancia de administrar pronto las dosis a fin de evitar el deterioro de los pacientes y la administración de dosis más elevadas posteriormente, e incorporó los datos probatorios sobre la asociación positiva entre el tiempo transcurrido hasta la administración de la ATD y los resultados clínicos.

No se examinó la administración de una segunda dosis a los pacientes con enfermedad progresiva.

Equidad

Problemas importantes o posibles problemas no investigados

En esta situación la equidad exige una pauta posológica que la mayoría de los pacientes elegirían dada la extrema incertidumbre. Teniendo en cuenta los valores y las preferencias, el GED estimó que la opción es aumentar al máximo la probabilidad de que las personas en mayor riesgo de desenlaces adversos reciban una dosis suficiente.

La OMS aboga firmemente por aumentar el suministro de ATD de modo que todos los pacientes que requieran este tratamiento tengan acceso a él. Para lograrlo es necesario aumentar la producción de ATD, lo que podría facilitarse aumentando el número de proveedores con precalificación de la OMS.

Aceptabilidad

La opción recomendada no plantea problemas importantes

El tratamiento de referencia actual (pautas de dosificación variables) es aceptable en todos los entornos de atención. Para administrar la dosis mayor se necesita un volumen mayor, lo que quizá requiera un seguimiento clínico complementario, sobre todo en el caso de los niños pequeños.

Viabilidad

La opción recomendada no plantea problemas importantes

Las pautas posológicas variables son el tratamiento de referencia actual y su administración es factible en todos los entornos de atención. La recomendación condicional proporciona a los profesionales flexibilidad para que puedan incorporar otras pautas posológicas conforme a su criterio clínico.

Justificación

Al pasar de los datos probatorios a una recomendación condicional de pautas posológicas variables de ATD, en lugar de fijas, para los pacientes con difteria sintomática presunta o confirmada, el GED hizo hincapié en que el beneficio de una mortalidad reducida tiene un grado de certeza científica muy bajo en comparación con las pautas posológicas fijas. Aunque sigue habiendo preocupaciones sobre la posibilidad de que se administren dosis excesivas de ATD durante los periodos en que escasea, la pauta posológica variable es el tratamiento de referencia actual y refleja los valores y las preferencias.

Pregunta clínica (PICO)

Población: personas con difteria presunta o confirmada en quienes está indicada la antitoxina diftérica

Intervención: aumentar la dosis de antitoxina diftérica

Comparador: dosis fija de antitoxina diftérica

Criterio de valoración	Resultados y determinaciones de los estudios	Comparador Dosis baja	Intervención Dosis más elevada	Grado de certeza científica (calidad de los datos probatorios)	Resumen
Mortalidad (estudio cuasialeatorizado)	Riesgo relativo: 0,92 (IC 95%: 0,38 a 2,24) Basado en los datos de 50 participantes de 1 estudio ¹ (observacional no aleatorizado)	27 por cada 100 Diferencia:	29 por cada 100 2 menos por cada 1000 (IC 95%: de 4 menos a 21 más)	Muy bajo Debido al riesgo muy grave de sesgo y a la grave imprecisión ²	No se sabe con certeza qué pauta de dosificación de la ATD reduce la mortalidad con mayor eficacia.
(observacional)	Datos procedentes de 1631 participantes de 5 estudios ³ (observacionales no aleatorizados)	No se dispone de datos comparativos Baja mortalidad (1%) en estudios en que se administraron dosis moderadas de ATD (Eisenberg)		Muy bajo Debido al grave riesgo de sesgo y a la grave discordancia ⁴	No se sabe con certeza qué pauta de dosificación de la ATD reduce la mortalidad con mayor eficacia.

1. Estudio principal. 22 de 26 [85 %] presentaron un cuadro grave en el grupo que recibió una dosis baja; 20 de 24 [83 %] presentaron un cuadro grave en el grupo que recibió una dosis más elevada. **Referencia o comparador:** grupo de control de referencia utilizado para la intervención. **Bibliografía de respaldo:** [19].

2. **Riesgo de sesgo: muy grave. Imprecisión: grave.**

3. Revisión sistemática **Bibliografía de respaldo:** [21], [22], [23], [18], [24], [10]

4. **Riesgo de sesgo: grave. Discordancia: grave.**

7. Procedimiento de elaboración de esta directriz

Esta directriz de emergencia se ha elaborado de conformidad con el *Manual para la elaboración de directrices* de la OMS (4).

Método general

El procedimiento de elaboración de la presente directriz consistió en las siguientes etapas:

1. Determinación del alcance de la directriz y de las preguntas prioritarias
2. Selección y síntesis de los datos probatorios
3. Examen de los datos probatorios por parte del GED
4. Formulación de las recomendaciones
5. Examen del proyecto de directrices (interno y externo)
6. Aprobación por parte del Comité de Examen de Directrices de la OMS

Etapa 1: Determinación del alcance de la directriz y de las preguntas prioritarias

Las redes clínicas que respondieron frente a los brotes actuales y recientes de difteria, en particular en Nigeria (2023) y Bangladesh (2018), han permitido determinar las preguntas importantes. El equipo técnico examinó las orientaciones vigentes de la OMS (6). Tras examinar y modificar esta lista, el Comité Directivo de la OMS y el Comité de Examen de Directrices determinaron las prioridades y el alcance de la directriz preliminar.

Etapa 2. Selección y síntesis de los datos probatorios

Las preguntas fueron codificadas con el marco PICO (determinación de la población, la intervención, el comparador y los criterios de valoración) y refinadas por el especialista en metodología, el equipo técnico y el coordinador para cuestiones clínicas. Los criterios de valoración de interés se centraron en los considerados más importantes para los pacientes, aprobados por el GED.

La revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con un protocolo predefinido y una estrategia de búsqueda (14).

El grado de certeza científica se determinó mediante el método GRADE (4).

Etapa 3. Examen de los datos probatorios por parte del GED

Los miembros del GED fueron seleccionados de modo que se garantizara una representación geográfica mundial y un equilibrio entre ambos sexos, así como los conocimientos técnicos y clínicos pertinentes. La unidad técnica recopiló y gestionó las declaraciones de intereses. No se declaró ningún conflicto de intereses de importancia. Además, durante la primera reunión la Secretaría de la OMS explicó el procedimiento para presentar las declaraciones de intereses y se pidió a los miembros del GED que actualizaran verbalmente cualquier otra declaración de intereses. No se declararon conflictos verbalmente. En las búsquedas efectuadas en internet tampoco se detectaron conflictos de intereses que pudieran afectar la independencia de los miembros.

La lista de los miembros del GED se puede consultar en línea [aquí](#). Se les convocó a las reuniones virtuales celebradas el 28 de noviembre de 2023 y el 11 de diciembre de 2023.

Etapa 4: Formulación de las recomendaciones

El especialista en metodología y el coordinador para cuestiones clínicas moderaron los debates sobre la dirección y la firmeza de las recomendaciones. Previamente se establecieron normas de votación para el caso de que el GED no lograra el consenso. El coordinador no tuvo derecho a voto en este contexto. En el caso de las recomendaciones actuales, no fue necesario votar.

Para formular las recomendaciones se tuvieron en cuenta los siguientes factores:

- los efectos absolutos, beneficiosos o nocivos, de cada uno de los criterios de valoración importantes para los pacientes, presentados en resúmenes estructurados de la información (por ejemplo, cuadros sinópticos de resultados conforme al método GRADE, incluidas previsiones de los efectos e intervalos de confianza o resúmenes descriptivos);
- la calidad de los datos probatorios o grado de certeza científica;
- los valores y las preferencias de los pacientes; y
- los recursos y otros aspectos pertinentes (en particular, la viabilidad, la aplicabilidad y la equidad).

Cuando fue posible se utilizaron datos probatorios de los estudios para fundamentar los debates sobre estos factores fundamentales. Si no se disponía de esos datos, el examen de estos factores se basaba en la opinión de expertos externos y de expertos miembros del GED.

Beneficios y efectos nocivos

En la directriz utilizada recientemente se priorizaron los efectos importantes para los pacientes incluidos en otras directrices de la OMS sobre enfermedades graves y críticas.

Valores y preferencias

No se dispuso de información suficiente para proporcionar al GED una descripción basada en datos probatorios relativos a las experiencias de los pacientes o a los valores y las preferencias relacionados con las decisiones sobre el tratamiento de la difteria. Por consiguiente, el Grupo se basó en su propio criterio para determinar los aspectos que los pacientes bien informados priorizarían tras haber sopesado los beneficios, los efectos nocivos y las cargas de los tratamientos. Además de los puntos de vista de pacientes concretos, el Grupo examinó aspectos importantes desde una perspectiva poblacional, como la viabilidad, la aceptabilidad, la equidad y el costo.

En cada recomendación se presentan consideraciones concretas sobre los valores y las preferencias, y otras cuestiones conexas en relación con la viabilidad y los recursos.

Etapas 5. Examen del proyecto de directrices (interno y externo)

Un grupo de examen externo examinó la versión definitiva del documento para señalar, corregir y aclarar errores, aspectos contextuales y sus implicaciones en cuanto a la puesta en práctica de la directriz.

El Comité de Examen de Directrices de la OMS revisó y aprobó la directriz.

8. Dónde consultar esta directriz y cómo utilizarla

La presente directriz de la OMS se actualizarán periódicamente.

Dónde consultar esta directriz:

- En el sitio web de la OMS se pueden consultar en [formato PDF](#). Se ofrece el texto íntegro del contenido que figura en la plataforma MAGICapp para quienes no dispongan de una conexión fiable a Internet. También se pueden descargar directamente de MAGICapp (a partir de la rueda dentada situada en la esquina superior derecha).
- MAGICapp en línea con estructura en varias capas: <https://app.magicapp.org/#/guideline/Ea7gOL>. Esta es la versión más completa de la directriz, como se explica a continuación.

Cómo utilizar esta directriz

La presente directriz se redacta, difunde y actualiza en la plataforma MAGICapp, dotada de un formato y una estructura que facilitan su uso y consulta, y permiten agilizar la actualización de los datos probatorios y las recomendaciones, destacando las novedades al tiempo que se mantienen las recomendaciones formuladas con anterioridad, según sea pertinente.

La estructura en varias capas permite a los usuarios consultar primero las recomendaciones y luego examinarlas a fondo para encontrar información complementaria pertinente para ponerlas en práctica. Los usuarios de la directriz deben comprender el significado de «recomendación sin reservas», «recomendación condicional» (como la que figura a continuación) y «grado de certeza científica» (en qué medida las estimaciones del efecto procedentes de los estudios corresponden con los efectos reales del tratamiento).

En cada recomendación se ofrece información complementaria a partir de las pestañas siguientes:

- **Datos de los estudios** Los pormenores de los datos probatorios de los estudios en que se basan las recomendaciones se presentan en forma de cuadros sinópticos de resultados conforme al método GRADE y de resúmenes descriptivos.
- **De los datos probatorios a la decisión** Se ofrece un resumen de los efectos absolutos, ya sean beneficiosos o nocivos, y de otros factores como los valores y las preferencias de los pacientes, las cuestiones prácticas acerca de la administración del tratamiento y los aspectos relativos a los recursos, la aplicabilidad, la viabilidad, la equidad y los derechos humanos. Estos últimos revisten particular importancia para quienes están encargados de adaptar la directriz a los contextos locales o nacionales.
- **Justificación** Se explica la manera en que el GED examina los datos probatorios y los integra con los factores de decisión al elaborar las recomendaciones, prestando especial atención a los aspectos controvertidos y problemáticos.
- **Información práctica** Por ejemplo, la dosis y administración de los medicamentos, la duración del tratamiento y el empleo de pruebas para seleccionar pacientes en la práctica.
- **Ayuda para la decisión** Instrumentos que facilitan la adopción conjunta de decisiones clínicas.

También se dispone de formación clínica, herramientas y recursos complementarios:

- Curso de capacitación de la OMS para la atención clínica de la difteria (<https://openwho.org/>)
- Herramienta de la OMS de estimación de las necesidades de los establecimientos de salud para ayudar a calcular los medicamentos y equipos necesarios para el tratamiento (<https://partnersplatform.who.int/essentialitemsestimator>).

La presente directriz también se utiliza para fundamentar las actividades del [Programa de Precalificación de Medicamentos de la OMS](#).

9. Dudas por resolver, nuevos datos probatorios y futuros estudios

Se precisan ensayos clínicos de gran calidad que examinen todos los aspectos del manejo clínico de la difteria.

- Determinación de la dosis mínima de ATD con eficacia clínica según la gravedad de la enfermedad
- Aumento de la capacidad para realizar pruebas sistemáticas de sensibilidad a los antimicrobianos y vigilancia de la resistencia en todas las regiones, en particular durante los brotes epidémicos
- Investigación de tratamientos antibióticos de tercera línea o politerapias para luchar contra el aumento de la resistencia de las cepas aisladas de bacterias diftéricas
- Inicio de ensayos controlados aleatorizados para investigar nuevos tratamientos contra la difteria que disminuyan la dependencia de la antitoxina diftérica
- Eficacia de la premedicación con la administración de la ATD

Además, es necesario estandarizar la recopilación de los datos clínicos para caracterizar mejor la enfermedad, su evolución y los efectos de los tratamientos, incluidos los eventos adversos.

10. Autoría, colaboraciones y agradecimientos

La OMS desea expresar su agradecimiento a todas las personas que han colaborado para que este proceso fuese rápido, eficiente, confiable y transparente.

Comité Directivo de la OMS

El Comité está integrado por representantes de los departamentos de la OMS de las oficinas regionales y de la Sede, incluidos los de información técnica especializada.

Janet Díaz (Jefa del Equipo de Gestión Clínica, Programa de Emergencias Sanitarias, Sede), Silvia Bertagnolio (División de Enfermedades Transmisibles y No Transmisibles, Equipo Clínico de Respuesta a la COVID-19, Programa de Emergencias Sanitarias, Sede), Ekanem Blessing (Oficina de la OMS en Nigeria), Anindya Bose (Vigilancia y Evaluación de Riesgos, Sede), Lisa Carter (Fortalecimiento de los Laboratorios de Salud Pública, Sede), Chad Centner (Resistencia a los Antimicrobianos, Sede), Laxmikant Chavan (Oficina de la OMS en Nigeria), Shalini Desai (Inmunización, Sede), Sergey Eremin (Resistencia a los Antimicrobianos, Sede), Luca Fontana (Logística Sanitaria y Técnica, Programa de Emergencias Sanitarias, Sede), Musa Yahya Hindiyeh (Inmunización, Sede), Benedikt Huttner (Resistencia a los Antimicrobianos, Sede), Chiori Kodama (Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental, Programa de Emergencias Sanitarias), Lusubilo Fedrick Malakbundu (Resistencia a los Antimicrobianos, Sede), Daniel Marcano Zamora (Resistencia a los Antimicrobianos, Sede), Mick Mulders (Inmunización, Sede), Takeshi Nishijima (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Programa de Emergencias Sanitarias), Joshua Ofoli (Oficina de la OMS en Nigeria), Mie Okamura (Oficina de la OMS en Nigeria), Dina Pfeifer (Oficina Regional de la OMS para Europa, Programa de Emergencias Sanitarias), Kamara Rashidatu Fouad (Oficina Regional de la OMS para África, Programa de Emergencias Sanitarias), Andreas Reis (Departamento de Ética y Gobernanza de la Salud), Ludovic Reveiz (Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud, Organización Panamericana de la Salud), Raghu Sriram (Resistencia a los Antimicrobianos, Sede), Lisa Stevens (Fortalecimiento de los Laboratorios de Salud Pública, Sede), Pushpa Wijesinghe (Oficina Regional de la OMS para la Región de Asia Sudoriental, Programa de Emergencias Sanitarias), Victoria Willet (Prevención y Control de Infecciones, Programa de Emergencias Sanitarias, Sede), Wilson (Salud de la Madre, el Recién Nacido, el Niño y el Adolescente, Programa de Emergencias Sanitarias, Sede), Philip Dwamo Zorto (Oficina de la OMS en Nigeria).

Oficial de proyecto: Julie Viry (Equipo de Gestión Clínica, Programa de Emergencias Sanitarias, Sede).

El Comité Directivo de la OMS es plenamente responsable de las decisiones sobre la producción de la directriz y de la convocatoria del Grupo de Elaboración de Directrices.

Grupo de Elaboración de Directrices

Umma Idris Abdullahi (Centro Médico Federal, Estado de Jigawa, Nigeria), Hamed Hassan Adetola (Ministerio de Salud y Saneamiento, Sierra Leona), Andrew Argent (Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica), Lucille Blumberg (Instituto Nacional de Enfermedades Transmisibles, Sudáfrica), Victoria Chu (Universidad de California, Estados Unidos de América), Vu Quoc Dat (Departamento de Enfermedades Infecciosas, Universidad Médica de Hanoi, Hanoi, Viet Nam), Androulla Efstratiou (Agencia de Seguridad Sanitaria, Reino Unido), Daniela Garone (Oficina Internacional de MSF, Bélgica), Niranjana Kissoon (Departamento de Pediatría y Medicina de Urgencias, Universidad de Columbia Británica, Vancouver, Canadá), Hans-Jörg Lang (Alianza para la Acción Médica Internacional, Senegal), Madonna Matar (Hospital Universitario Notre Dame de Secours, Líbano), Ziad Memish (Ciudad Médica Rey Saud, Ministerio de Salud y Facultad de Medicina de la Universidad de Alfasal, Arabia Saudita), Regina Oladokun (Hospital Universitario de Ibadan, Nigeria), Kobus Preller (Hospital Universitario de Cambridge NHS Foundation Trust, Reino Unido), Shalini Sri Ranganathan (Universidad de Colombo, Sri Lanka), Gentle S Shrestha (Hospital Universitario Tribhuvan, Nepal), Salma Ali Suwaid (Hospital DE Especialidades Murtala Muhammad, Estado de Kano), Sridhar Venkatapuram (King's College de Londres, Reino Unido), Nicholas White (Universidad Mahidol, Tailandia).

Especialista en metodología: Gordon Guyatt (Universidad McMaster, Canadá)

Coordinador para cuestiones clínicas: Srinivas Murthy (Universidad de Columbia Británica, Canadá)

Asesor técnico: Andrew Owen (Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Liverpool, Reino Unido)

Encargados de la revisión sistemática: Lindsay Keegan (Universidad de Utah, Estados Unidos de América), Steven McGloughlin (Equipo de Gestión Clínica, Programa de Emergencias Sanitarias, Sede), Jamie Rylance (Equipo de Gestión Clínica, Programa de Emergencias Sanitarias, Sede), Shaun Truelove (Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos de América).

Agradecimiento especial a los revisores externos: Richard Kojan (Alianza para la Acción Médica Internacional, República Democrática del Congo) y Sushil Kabra (independiente, Nueva Delhi, India)

Financiación: Se agradece el apoyo financiero del Fondo de la OMS para Contingencias relacionadas con Emergencias (CFE) para la elaboración de esta directriz.

Referencias

1. Diphtheria: Vaccine Preventable Diseases Surveillance Standards. 2018. [Sitio web](#).
2. World Health Organization. WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. 2021. [Sitio web](#).
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7650):924-6. [Sitio web de la revista en PubMed](#).
4. Organización Mundial de la Salud. Manual para la elaboración de directrices. 2014. [Sitio web](#).
5. World Health Organization. Strengthening health emergency prevention, preparedness, response and resilience. 2023. [Sitio web](#).
6. World Health Organization. Operational protocol for clinical management of Diphtheria. 2017. [Sitio web](#).
7. Médicos Sin Fronteras. Guía clínica y terapéutica – Diagnóstico y tratamiento. [Sitio web](#).
8. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, Chaisson LH, Macher E, Azman AS, et al. Clinical and epidemiological aspects of diphtheria: A systematic review and pooled analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71(1):89-97. [Sitio web de la revista](#).
9. Polonsky JA, Ivey M, Mazhar MKA, Rahman Z, le Polain de Waroux O, Karo B, et al. Epidemiological, clinical, and public health response characteristics of a large outbreak of diphtheria among the Rohingya population in Cox's Bazar, Bangladesh, 2017 to 2019: A retrospective study. *PLoS Med* 2021;18(4):e1003587. [Sitio web de la revista en PubMed](#).
10. Exavier MM, Paul Hanna M., Muscadin E, Freishstat RJ, Brisma JP, Canarie MF. Diphtheria in Children in Northern Haiti. *J Trop Pediatr* 2019;65(2):183-187. [Sitio web de la revista en PubMed](#).
11. Hennart M, Panunzi LG, Rodrigues C, Gaday Q, Baines SL, Barros-Pinkelning M, et al. Population genomics and antimicrobial resistance in *Corynebacterium diphtheriae*. *Genome Medicine* 2020;12(1):107. [Sitio web de la revista en PubMed](#).
12. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001;18:71-76. [Sitio web de la revista](#).
13. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. 2022. [Sitio web](#).
14. World Health Organization. Rapid evidence review for WHO guideline on the clinical management of diphtheria.
15. Kneen R., Pham NG, Solomon T., Tran TM, Nguyen TT, Tran BL, et al. Penicillin vs. erythromycin in the treatment of diphtheria. *Clin Infect Dis* 1998;27(4):845-50. [Sitio web de la revista en PubMed](#).
16. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, Mutreja A, Das B, Ramamurthy T. Diphtheria. *Nature Reviews Disease Primers* 2019;5(1):81. [Sitio web de la revista](#).
17. Smith HL, Saia G, Lobikin M, Tiwari T, Cheng S-C, Molrine DC. Characterization of serum anti-diphtheria antibody activity following administration of equine anti-toxin for suspected diphtheria. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017;13(11):2738-2741. [Sitio web de la revista](#).
18. Eisenberg N, Panunzi I, Wolz A, Burzio C, Cilliers A, Islam MA, et al. Diphtheria Antitoxin Administration, Outcomes, and Safety: Response to a Diphtheria Outbreak in Cox's Bazar, Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases* 2021;73(7):E1713-E1718. [Sitio web de la revista](#).
19. Agarwal SK, Gupta OP, Mital VN. An evaluation of the therapeutic efficacy of low dose of antitoxin in the treatment of diphtheria. *Journal of the Indian Medical Association* 1982;79(1-2):1-4. [Sitio web de la revista en PubMed](#).
20. de Silva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, Jayamanne S, Samarakoon SB, Hittharage A, et al. Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2011;8(5):e1000435. [Sitio web de la revista en PubMed](#).
21. Kneen R, Nguyen MD, Solomon T, Pham NG, Parry CM, Nguyen TT, et al. Clinical features and predictors of diphtheritic cardiomyopathy in Vietnamese children. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1591-8. [Sitio web de la revista en PubMed](#).
22. Pantukosit P, Arpornsuwan M, Sookananta K. A diphtheria outbreak in Buri Ram, Thailand. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2008;39(4):690-6. [Sitio web de la revista en PubMed](#).

23. Khuri-Bulos N, Hamzah Y, Sammerrai SM, Shehabi A, Hamed R, Arnaout MA, et al. The changing epidemiology of diphtheria in Jordan. Bulletin of the World Health Organization 1988;66(1):65-8. [Sitio web de la revista en PubMed.](#)
24. Kadirova R, Kartoglu HU, Strebel PM. Clinical characteristics and management of 676 hospitalized diphtheria cases, Kyrgyz Republic, 1995. The Journal of Infectious Diseases 2000;181 Suppl 1:S110-5. [Sitio web de la revista en PubMed.](#)