



RECOMENDACIONES CLÍNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES CON DIFTERIA

Noviembre 2020

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cecilia María Bedoya Velasco

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (e)

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Leda Yamilée Hurtado Roca

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Álvaro Renzo Taype Rondan, IETSI, EsSalud
- José Manuel Montes Alvis, IETSI, EsSalud
- David Santiago García Gomero, IETSI, EsSalud
- Cender Udai Quispe Juli, IETSI, EsSalud
- Vladimir Ernesto Santos Sánchez, IETSI, EsSalud

Revisor Clínico

Dra. Tania Gisella Paredes Quiliche de Palacios
Gerencia Central de Políticas y Normas de Atención Integral de Salud, EsSalud.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Recomendaciones Clínicas para el Diagnóstico y Manejo de Pacientes con Difteria. Lima: EsSalud; 2020”

Reporte de Evidencias

Este documento no es una guía de práctica clínica. Es una respuesta rápida a una solicitud de información para los profesionales de la salud o tomadores de decisiones, sobre cuáles son las recomendaciones para el manejo de una condición clínica específica o problema sanitario. Para ello, hemos definido un tema clínico, se ha diseñado una estrategia de búsqueda, se han seleccionado guías de práctica u otros documentos clínicos o técnicos, se ha seleccionado las más relevantes y finalmente se han resumido las recomendaciones. Luego, se ha realizado una breve evaluación con expertos sobre la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto.

Datos de contacto

Vladimir Ernesto Santos Sánchez
Correo electrónico: vladimir.santos@essalud.gob.pe
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Generalidades	5
II.	Métodos	5
	a.	Búsqueda y selección de documentos 5
	b.	Formulación de las recomendaciones clínicas 5
III.	Flujogramas	6
IV.	Definiciones operativas	7
	Definiciones de caso	7
V.	Formulación de recomendaciones clínicas	8
	1.	Recomendaciones para el diagnóstico de difteria 8
	2.	Recomendaciones para el manejo de casos de difteria 9
	a.	Medidas generales 9
	b.	Soporte respiratorio 9
	c.	Fluidoterapia 9
	d.	Nutrición 9
	e.	Antibioticoterapia 9
	f.	Terapia con antitoxina diftérica (ATD) 10
	3.	Recomendaciones para el monitoreo clínico de casos de difteria 11
	4.	Recomendaciones para el manejo de contactos de casos de difteria 11
	5.	Recomendaciones para la prevención y control de infecciones 12
VI.	Referencias Bibliográficas	13
VII.	Anexos	14
	Anexo N° 1: Búsqueda y selección de protocolos, guías de práctica clínica y documentos técnicos	14
	Anexo N° 2: Flujograma del proceso de búsqueda	15
	Anexo N° 3: Características de los documentos identificados	16
	Anexo N° 4: Evaluación y selección de los documentos identificados	17

RECOMENDACIONES CLÍNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE PACIENTES CON DIFTERIA

I. Generalidades

- **Objetivos:**
 - Brindar recomendaciones clínicas para el diagnóstico y manejo de pacientes con difteria
- **Población objetivo:**
 - Pacientes con diagnóstico o sospecha de difteria
- **Usuarios del documento:**
 - Estas recomendaciones están dirigidas al personal de salud involucrado en el manejo de pacientes con diagnóstico o sospecha de difteria
- **Ámbito**
 - El presente documento es de aplicación para establecimientos de salud que manejan pacientes con diagnóstico o sospecha de difteria

II. Métodos

a. Búsqueda y selección de documentos

El 4 de noviembre de 2020 se buscaron protocolos de manejo, guías de práctica clínica, y documentos técnicos que aborden recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de la difteria, cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés. Los detalles de la búsqueda y selección de los documentos se detallan en los **Anexos 1 a 4**.

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron 14 documentos que abordaron el diagnóstico o manejo de difteria y contaron con sustento bibliográfico, de los cuales se seleccionó uno por haber sido elaborado por una institución reconocida internacional:

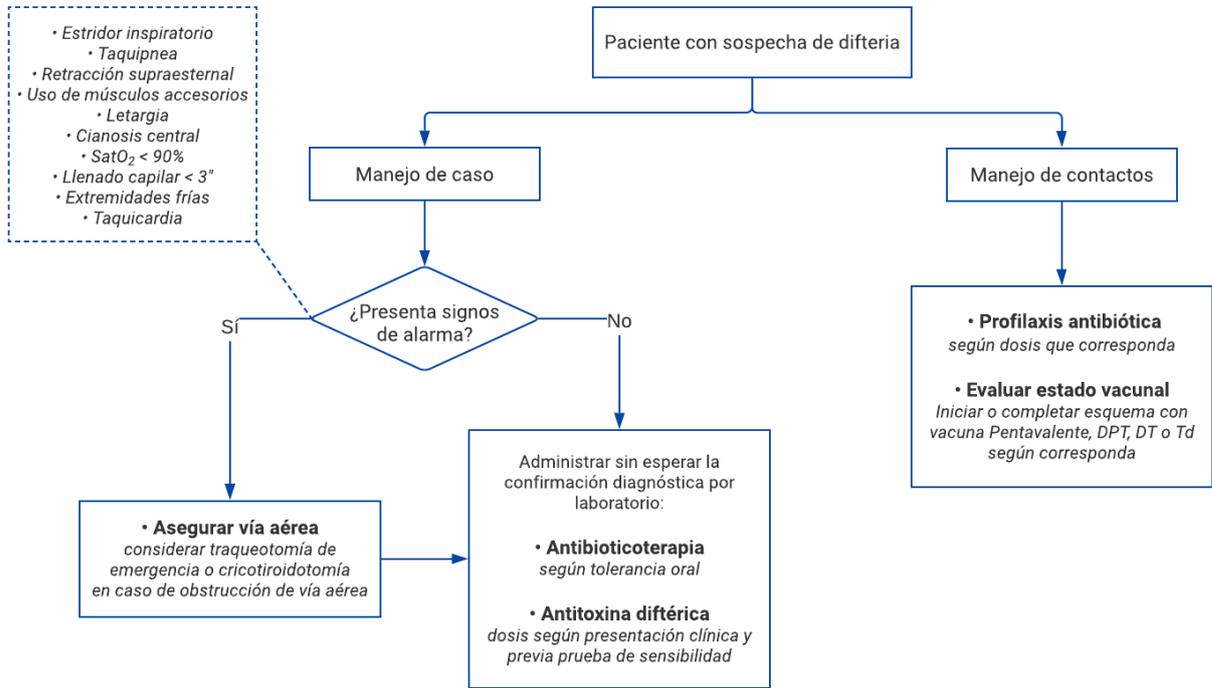
- Organización Mundial de la Salud. Operational protocol for clinical management of Diphtheria. 2017. (1)

b. Formulación de las recomendaciones clínicas

Para la formulación de las recomendaciones clínicas se revisaron los lineamientos propuestos por el documento de la OMS, los cuales fueron adaptados para el contexto de EsSalud. Además, se tomó en cuenta otra información científica encontrada en búsquedas no sistemáticas o recomendadas por expertos clínicos, para temas puntuales. Producto de ello se emitieron lineamientos y se formuló un flujograma.

III. Flujogramas

Figura 1: Flujograma para el diagnóstico y manejo de pacientes con difteria



IV. Definiciones operativas

Definiciones de caso

Las definiciones se ajustan a lo establecido por el Centro Nacional de Epidemiología de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) del Ministerio de Salud del Perú (CDC MINSA). La actualización más reciente a la fecha se realizó en su Alerta Epidemiológica AE-025-2020 (2) publicada el 03 de noviembre de 2020. Sin embargo, estas definiciones pueden variar con el transcurso de los días. Las definiciones actuales pueden consultarse en:

<https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/centros/alerta-y-respuesta/alerta-y-respuesta/#tab-content-5>

Caso sospechoso:

- Todo caso que presenta molestia en la faringe y dificultad o dolor para deglutir.

Caso probable:

- Todo caso sospechoso que presenta membrana adhesiva en las amígdalas, la faringe o la nariz.

Caso confirmado:

- Todo caso probable con uno de los siguientes criterios:
 - Aislamiento de *Corynebacterium diphtheriae* de un espécimen clínico.
 - Aumento al cuádruple o más de los anticuerpos séricos (pero sólo si ambas muestras séricas se obtuvieron antes de la administración del toxoide diftérico o de antitoxina).
 - Diagnóstico histopatológico de la difteria.
 - Por nexa epidemiológico a un caso confirmado por laboratorio.

V. Formulación de recomendaciones clínicas

1. Recomendaciones para el diagnóstico de difteria (1)

a. Diagnóstico clínico

- El diagnóstico de la difteria se basa en los síntomas y signos clínicos, las presentaciones clínicas más comunes incluyen:
 - Faríngea o amigdalar: es la presentación más común. Los síntomas iniciales incluyen malestar, dolor de garganta, anorexia y en ocasiones fiebre. Pequeños parches faríngeos de exudado en las primeras etapas de la enfermedad progresan para formar una pseudomembrana de color blanco azulado. Esta membrana se vuelve gruesa, se adhiere firmemente y sangra si se intenta quitarla. Es común el agrandamiento y el dolor a la palpación de los ganglios linfáticos cervicales anteriores. A veces en los niños se puede observar, un cuello obviamente hinchado, conocido como "cuello de toro".
 - Laríngea: suele presentar fiebre, ronquera, disnea, estridor y tos perruna. Suele ocurrir como una extensión de la forma faríngea o como afectación laríngea sola, y eventualmente puede ocurrir una obstrucción completa de las vías respiratorias.
 - Nasal anterior: es una manifestación clínica rara, presenta secreción nasal mucopurulenta o sanguinolenta, y pseudomembrana blanca en el tabique nasal.
 - Cutánea: es una manifestación clínica rara, se evidencia con llagas leves, no distintivas o úlceras superficiales. Se puede presentar como una erupción escamosa o como úlceras claramente delimitadas, rara vez provoca complicaciones tóxicas.

b. Diagnóstico de laboratorio

- La muestra para realizar diagnóstico por cultivo o PCR puede ser exudado nasofaríngeo o exudado faríngeo. Las mejores muestras para el cultivo bacteriológico son los hisopados faríngeos obtenidos con visualización directa, y de preferencia del borde o directamente bajo la membrana (1). Los diferentes tipos de hisopos a utilizar para la toma de muestra, de acuerdo al tipo de prueba a solicitar, son los siguientes:

Tipo de prueba de laboratorio	Tipo de hisopo	Medio de transporte	Temperatura de conservación
Cultivo	Hisopo poliéster o dacrón	Amies con carbón o Stuart	Temperatura ambiente (20-22 °C)
PCR	Hisopo poliéster o dacrón	Tubo seco estéril	
Las muestras deben ser enviadas al laboratorio dentro de las 24 horas de obtenidas			
La muestra debe recogerse antes de iniciar tratamiento			

2. Recomendaciones para el manejo de casos de difteria (1)

a. Medidas generales

- Mantener a los pacientes en un área separada o sala de aislamiento por cohorte, siempre que sea posible.
- Evaluar la presencia de signos de alarma, que sugieren compromiso respiratorio o cardiovascular. Si los hay, se requiere atención urgente:
 - Cualquier signo de dificultad respiratoria como estridor inspiratorio, taquipnea, retracción supraesternal, uso de músculos accesorios o inquietud son signos de obstrucción inminente de las vías respiratorias y por lo tanto requiere asegurar la vía aérea.
 - La presencia de letargia, cianosis central o $\text{SatO}_2 < 90\%$ implica obstrucción completa de las vías respiratorias y por lo tanto requiere permeabilizar la vía aérea.
 - Cualquier signo de shock, como llenado capilar $> 3''$, extremidades frías, taquicardia o hipotensión arterial.

b. Soporte respiratorio

- **Manejo de vía aérea:** se debe contemplar dos posibles escenarios:
 - **Obstrucción completa incipiente (inminente) de vía aérea:** si el paciente presentara signos de obstrucción incipiente de vías aéreas, tales como estridor inspiratorio, frecuencia respiratoria incrementada, retracción torácica, intranquilidad, desaturación ($\text{SatO}_2 < 94\%$) se debe **asegurar la vía aérea**.
 - **Obstrucción completa de vía aérea:** si el paciente desarrollara una obstrucción completa de las vías respiratorias (cianosis, $\text{SatO}_2 < 90\%$ o letargo), se debe realizar una traqueotomía de emergencia o cricotiroidotomía como procedimiento temporal de emergencia.
- **Oxigenoterapia:** la oxigenoterapia podría enmascarar la obstrucción de la vía aérea, por tal motivo, no se debe utilizar de forma rutinaria. Utilizar oxígeno cuando haya necesidad de asegurar la vía aérea y mientras se lleva a cabo dicho proceso.

c. Fluidoterapia

- Considerar la administración de fluidos con cristaloides como medida inicial en pacientes con hallazgos compatibles con shock séptico (llenado capilar $> 3''$, pulso débil y rápido, y/o extremidades frías o hipotensión arterial) y en ausencia de signos de shock cardiogénico (crépiticos, hepatomegalia o edema)

d. Nutrición

- Considerar la alimentación por sonda nasogástrica en pacientes que presenten dificultad para deglutir

e. Antibioticoterapia

- En pacientes con sospecha de difteria, iniciar terapia con antibióticos sin esperar la confirmación del diagnóstico por laboratorio

Esquema de tratamiento antibiótico para pacientes que NO pueden recibir tratamiento oral

Fármaco	Dosis (unidades) y vía de administración
Bencilpenicilina acuosa (penicilina G acuosa)	Administración EV lenta 100.000 UI/kg/día, administrar en dosis divididas de 25.000 UI/kg cada 6 horas, por 14 días. Máximo 4 MUI/día
Bencilpenicilina procaínica o Penicilina G procaínica	Administración IM 50.000 UI/kg una vez al día, por 14 días. Máximo 1,2 MUI/día

Esquema de tratamiento antibiótico para pacientes que pueden recibir tratamiento oral

Fármaco	Dosis (unidades) y vía de administración
Eritromicina	Administración oral 40-50 mg/kg/día, administrar en dosis divididas, 10 a 15 mg/kg cada 6 horas por 14 días. Máximo 500 mg por dosis
Fenoximetilpenicilina o Penicilina V	Administración oral 50 mg/kg/día, administrar en dosis divididas 10-15 mg/kg cada 6 horas por 14 días. Máximo 500 mg por dosis
Azitromicina	Niños: 10-12 mg/kg una vez al día (máximo 500 mg/día), por 14 días Adultos: 500 mg una vez al día, por 14 días Nota: no hay datos para respaldar la duración exacta requerida para la azitromicina

f. Terapia con antitoxina diftérica (ATD)

- En pacientes con sospecha de difteria, administrar antitoxina diftérica (ATD), sin esperar la confirmación del diagnóstico por laboratorio
- Considerar que la antitoxina diftérica (ATD) se administra en dosis única y esta varía según la presentación clínica (**Rangos de dosificación sugeridos para el uso de la antitoxina diftérica (ATD)**)
- Considerar administración de la antitoxina diftérica (ATD) previa prueba de sensibilidad (**Protocolo de desensibilización por tiempo de administración y dosis**)

Rangos de dosificación sugeridos para el uso de la antitoxina diftérica (ATD)

Signos clínicos	Dosis (unidades)	Vía de administración
Localización faríngea o laríngea con una duración de 48 horas o menos	20.000 a 40.000 UI	Perfusión IV en 250 ml de cloruro de sodio 0,9% en 2 a 4 horas para dosis superiores a 20.000 unidades
Localizaciones nasofaríngeas	40.000 a 60.000 UI	
Enfermedad extensa con una duración de tres días o más, o con tumefacción difusa en el cuello	80.000 a 100.000 UI	
Difteria cutánea (no existe consenso en cuanto a la utilidad de la ATD contra la difteria cutánea)	20.000 a 40.000 UI	

Protocolo de desensibilización por tiempo de administración y dosis

Tiempo	Dosis
Tiempo 0	Aplicar subcutáneamente 0,05 cc de una dilución de 1 cc de ATD en 20 cc de solución salina
A los 15 minutos	Continuar con la aplicación subcutánea de 0,05 cc de una dilución de 1 ml de ATD en 10 cc de solución salina
A los 30 minutos	Seguir con la aplicación subcutánea de 0,05 cc de una dilución de 1 cc de ATD en 5 cc de solución salina
A los 45 minutos	Aplicar vía subcutánea 0,05 cc de ATD

A los 60 minutos	Aplicar vía subcutánea 0,01 cc de ATD
A los 75 minutos	Aplicar vía subcutánea 0,1 cc de ATD
A los 90 minutos	Aplicar el resto de la dosis vía endovenosa

3. Recomendaciones para el monitoreo clínico de casos de difteria (1)

- Evaluar al menos 2 veces al día las funciones vitales (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, SatO₂) para el monitoreo clínico de pacientes con difteria
- Considerar realizar un electrocardiograma (EKG) para detectar anomalías en la conducción y arritmias, especialmente entre el día 7 a 14 de iniciado los síntomas

4. Recomendaciones para el manejo de contactos de casos de difteria (1)

- Detección de contactos y profilaxis antibiótica (**Esquema de profilaxis antibiótica para el manejo de contactos de casos de difteria**)
- Vacunación con vacuna Pentavalente, DPT, DT o Td según corresponda
- Considerar recomendaciones de esquemas acortados de vacunación (2)

Esquema de profilaxis antibiótica para el manejo de contactos de casos de difteria

Fármaco	Dosis (unidades) y vía de administración
Eritromicina	Niños: administración oral 40-50 mg/kg/día, administrar en dosis divididas, 10 a 15 mg/kg cada 6 horas por 7 a 10 días. Adultos: 1 gr/día por 7 a 10 días.
Penicilina benzatínica	<30 kg: administración IM profunda de 600.000 UI, dosis única ≥30 kg: administración IM profunda de 1.2 millones UI, dosis única
Azitromicina	Niños: 10-12 mg/kg una vez al día (máximo 500 mg/día), por 7 días Adultos: 500 mg/día, por 7 días

Recomendaciones transitorias acortados para la vacunación según edad y tipo de vacuna en personas con incumplimiento del calendario de vacunación (intervalo-mínimo)

Vacuna	Dosis única	Intervalo mínimo entre dosis		Observaciones
		1ª a 2ª	2ª a 3ª	
BCG RN	Sí	-	-	
HVB	Sí	-	-	
Pentavalente	-	4 semanas	4 semanas	
Polio IM	-	4 semanas	-	
Polio VO	Sí	-	-	1 dosis a los 6 meses
Rotavirus	-	4 semanas	-	Edad máxima 8 meses 0 días
Neumococo	-	4 semanas	4 semanas	
Influenza	-	4 semanas	-	< de 1 año: 2 dosis
SPR	Sí	-	-	
Varicela	Sí	-	-	
Fiebre amarilla	Sí	-	-	
Virus Papiloma	-	5 meses		

Recomendaciones para la vacunación según edad y tipo de vacuna en personas con incumplimiento del calendario de vacunación (intervalo-mínimo)

Vacuna	Edad recomendada	Intervalo mínimo entre dosis anterior	Observaciones
DPT 1° Refuerzo	18 meses	6 meses	De Pentavalente previa
Polio VO 1er Refuerzo	18 meses	6 meses	De Polio VO previa
SPR 1° Refuerzo	18 meses	4 semanas	De SPR previa
Influenza	Mayor de 1 año	1 año	Anualmente
DPT 2° Refuerzo	4 años – 5 años 0 días	6 meses	De DPT previa
Polio VO 2° Refuerzo	4 años – 5 años 0 días	6 meses	De Polio VO previa

5. Recomendaciones para la prevención y control de infecciones (1)

- Vacunación de acuerdo a la edad, con una vacuna que contenga toxoide diftérico
- Aplicar precauciones estándares en todo momento (lavados de manos, uso de mascarillas, uso de EPP)
- Mantener un metro de distancia entre pacientes, cuando sea posible
- Mantener las áreas de cuidado del paciente bien ventiladas
- Después del alta, restringir el contacto con otras personas hasta completar la terapia con antibióticos (es decir, permanecer en casa, no asistir al trabajo hasta que se complete el tratamiento)

VI. Referencias Bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar (Version 10th Dec 2017). [acceso 04 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/health-cluster/resources/publications/WHO-operational-protocols-diphtheria.pdf?ua=1>.
2. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud del Perú (CDC MINSa). Alerta Epidemiológica Código: AE-025-2020. Riesgo de transmisión de Difteria ante la confirmación de un caso en el Perú. [acceso 04 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/alertas/2020/AE025.pdf>.

VII. Anexos

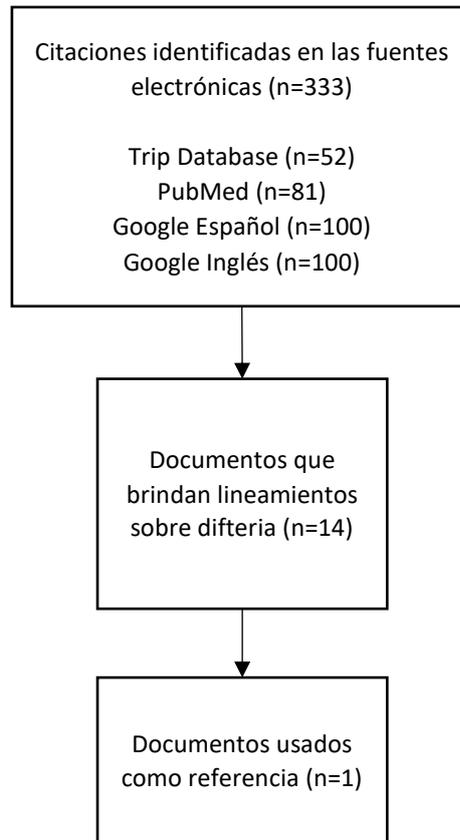
Anexo N° 1: Búsqueda y selección de protocolos, guías de práctica clínica y documentos técnicos

Estrategia de búsqueda

El 4 de noviembre de 2020 se buscaron protocolos de manejo, guías de práctica clínica, y documentos técnicos que aborden recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de la difteria, cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés. A continuación, se presentan las estrategias de búsqueda utilizadas:

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones
Trip Database	diphtheria	Se utilizaron los filtros "Guidelines" y "since 2015"
PubMed	diphtheria[TIAB] AND (guideline[Publication Type] OR guideline*[TI] OR recommendation*[TI] OR management[TI] OR treatment[TI] OR diagnosis[TI])	Filtro "publication date 5 years"
Google Español	difteria guía manejo tratamiento diagnóstico	Se revisó los 100 primeros resultados
Google Inglés	diphtheria guidelines management treatment diagnosis	Se revisó los 100 primeros resultados

Anexo N° 2: Flujograma del proceso de búsqueda



Anexo N° 3: Características de los documentos identificados

De los 333 resultados, se identificaron 14 documentos que brindaban lineamientos sobre el diagnóstico o tratamiento de difteria, y tengan sustento bibliográfico:

Título del documento	Institución o autor	Año de publicación
Diphtheria, pertussis, and tetanus: evidence-based management of pediatric patients in the emergency department	Zibners	2017
Pertussis in Africa: Findings and recommendations of the Global Pertussis Initiative (GPI). Vaccine	Muloiwa R	2018
Manejo clínico epidemiológico de la Difteria	Ministerio de salud de Venezuela	2018
Consenso de difteria 2018	Sánchez E. (Venezuela)	2018
Operational protocol for clinical management of diphtheria	Organización Mundial de la Salud	2017
Diphtheria	Alberta Health Canada	2018
Public health control and management of diphtheria 2015 Guidelines	Public Health England	2015
Diphtheria Guide for Health Care Professionals	Departamento de Salud Ontario Canada	2015
Diphtheria	Departamento de salud de Kansas	2016
Diphtheria: Communicable Disease Management Protocol	Departamento de salud de Manitoba-Canadá	2016
Diphtheria: NICD Recommendations for Diagnosis, Management and Public Health Response.	NICD South Africa	2017
RAPID RISK ASSESSMENT: A case of diphtheria in Spain	European Centre for Disease Prevention and Control	2015
Diphtheria: BASIC EPIDEMIOLOGY	Departamento de salud de Texas	2018
Diphtheria	Centers for Disease Control and Prevention-Malasia	2015

Anexo N° 4: Evaluación y selección de los documentos identificados

Seguidamente, se evaluó si los documentos basaban sus recomendaciones en evaluaciones sistemáticas de la evidencia disponible, encontrando que ningún documento especificaba su metodología con el suficiente detalle como para afirmar ello.

Además, se evaluó qué documentos habían sido elaborados por instituciones reconocidas internacionalmente, seleccionando así el documento de la Organización Mundial de la Salud:

- Organización Mundial de la Salud. Operational protocol for clinical management of diphtheria. 2017.

Finalmente, se decidió que para la formulación de las recomendaciones clínicas se consideraría los lineamientos propuestos por el documento de la OMS.