

Resurgimiento de la tosferina: estrategias innovadoras para enfrentar nuevos brotes en la población pediátrica

Resurgence of Pertussis: Innovative Strategies to Address New Outbreaks in the Pediatric Population

Julixa Carolina Espinoza Montecé ^{1*} <https://orcid.org/0009-0007-4594-6958>

Chelsy Nicole Barros Zamora ² <https://orcid.org/0009-0000-5592-5981>

Nibia Noemi Novillo Luzuriaga ³ <https://orcid.org/0000-0001-8919-5040>

Lisette Denisse Lino Cevallos ⁴ <https://orcid.org/0009-0008-1930-5302>

Diana Estefanía Mejía Toro ⁵ <https://orcid.org/0000-0003-2460-0222>

¹ Investigadora independiente, Babahoyo, Los Ríos, Ecuador

² Hospital General del IESS Babahoyo, Los Ríos, Ecuador

³ Universidad Estatal de Milagro, Guayas, Ecuador

⁴ Hospital General Monte Sinaí, Guayaquil, Guayas, Ecuador

⁵ Hospital Básico Luis Moscoso Zambrano, Piñas, El Oro, Ecuador

*Autor para la correspondencia: julixaespinosa1794@gmail.com

RESUMEN

Introducción: En los últimos años, se ha observado un resurgimiento de la tosferina pese a coberturas vacunales infantiles elevadas, con desplazamiento de la carga hacia adolescentes y adultos que contagian a lactantes no inmunizados.

Este fenómeno se asocia a inmunidad menguante tras vacunas acelulares y a cambios de *Bordetella pertussis*.

Objetivo: Sintetizar de forma sistemática la evidencia sobre prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tosferina en la población pediátrica, con énfasis en vacunación materna y en tecnologías diagnósticas rápidas.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática siguiendo PRISMA 2020. Se buscaron estudios desde 2000 en bases de datos biomédicas, incluyendo investigaciones en niños, adolescentes y gestantes con desenlaces de tosferina en lactantes. Dos revisores seleccionaron los artículos, extrajeron datos, evaluaron el riesgo de sesgo y sintetizaron los resultados de forma narrativa.

Resultados: Se incluyeron 23 estudios. La efectividad de DTaP/Tdap disminuyó tras el refuerzo y se asoció con brotes en adolescentes. Se describieron linajes con variación antigénica y resistencia a macrólidos. La vacunación materna con Tdap redujo la tosferina y la hospitalización en lactantes. Pruebas inmunocromatográficas, paneles PCR multiplex y ensayos LAMP mostraron buen rendimiento para el diagnóstico rápido, aunque con evidencia variable.

Conclusiones: El control de los nuevos brotes de tosferina pediátrica exige combinar vacunación sistemática en el embarazo, refuerzos vacunales racionales, algoritmos diagnósticos escalonados y vigilancia microbiológica y molecular sostenida, junto con la evaluación de vacunas de nueva generación orientadas a reducir la colonización y la transmisión.

Palabras clave: tosferina; *Bordetella pertussis*; vacunación materna; diagnóstico rápido

ABSTRACT

Introduction: In recent years, pertussis has resurged despite high childhood vaccination coverage, with disease burden shifting toward adolescents and adults who transmit infection to unimmunized infants. This pattern is linked to waning immunity after acellular vaccines and to genetic changes in *Bordetella pertussis*.

Objective: To synthesize evidence on prevention, diagnosis, treatment and control of pertussis in children, with emphasis on maternal vaccination and rapid diagnostics.

Methods: A systematic review was conducted according to PRISMA 2020 guidelines. Studies from 2000 onward were searched in major databases and included if they enrolled children, adolescents or pregnant women with infant pertussis outcomes. Two reviewers independently selected studies, extracted data, assessed risk of bias and synthesized findings narratively.

Results: Twenty-three studies were included. The effectiveness of DTaP/Tdap declined progressively after the booster dose and was associated with outbreaks among adolescents. Several studies described circulating lineages with antigenic variation and macrolide resistance. Maternal Tdap vaccination consistently reduced pertussis and related hospitalizations in young infants. Immunochromatographic tests, multiplex PCR panels and LAMP assays showed good performance for rapid diagnosis, but their clinical impact has been little studied.

Conclusions: Control of new pediatric pertussis outbreaks requires an integrated strategy that combines systematic maternal Tdap vaccination, rational booster schedules, stepwise diagnostic algorithms adapted to the level of care, and sustained microbiological and molecular surveillance, together with evaluation of next-generation vaccines aimed at reducing colonization and transmission.

Keywords: pertussis; *Bordetella pertussis*; maternal vaccination; rapid diagnosis

Recibido: 19/08/2025

Aprobado: 21/10/2025

Introducción

En las dos últimas décadas se ha descrito un resurgimiento de la tosferina en numerosos países, incluyendo contextos con coberturas vacunales infantiles superiores al 90 %. Brotes de magnitud considerable se han documentado de forma repetida en adolescentes previamente vacunados solo con esquemas acelulares, en quienes la protección conferida por la vacuna Tdap disminuye de manera marcada a los pocos años del refuerzo. ^(1,2) Este patrón sugiere que la inmunidad poblacional frente a *Bordetella pertussis* es más frágil de lo que se asumía y que las estrategias de control basadas exclusivamente en el calendario infantil resultan insuficientes.

En la población pediátrica, la carga de enfermedad y el riesgo de desenlaces graves se concentran en los lactantes menores de tres meses, que todavía no han completado la serie primaria de vacunación. En este grupo, la infección se asocia con apneas, neumonía, complicaciones neurológicas e ingreso a unidades de cuidados intensivos, con una letalidad que contrasta con los cuadros más leves y a menudo atípicos de niños mayores, adolescentes y adultos. La transmisión intrafamiliar desde hermanos, progenitores u otros cuidadores es un mecanismo reconocido de exposición del lactante vulnerable. ⁽³⁾

La evolución de las estrategias vacunales ayuda a explicar parte de este escenario. Las vacunas de célula entera, muy eficaces, pero más reactogénicas, fueron reemplazadas progresivamente por formulaciones acelulares (DTaP/Tdap) con

mejor tolerancia, pero con una protección menos duradera. Diversos estudios han mostrado un descenso anual significativo de la efectividad de DTaP/Tdap tras la última dosis, fenómeno de inmunidad menguante que deja cohortes de adolescentes y adultos jóvenes susceptibles y capaces de sostener la transmisión comunitaria. ^(1,4)

Al mismo tiempo, la propia bacteria ha cambiado. Se han descrito linajes de *B. pertussis* con promotor *ptxP3*, cepas deficientes de pertactina y variantes resistentes a macrólidos, cuya expansión en la era pos-COVID-19 se ha vinculado con un aumento de casos, desplazamiento de la enfermedad hacia edades mayores y evidencia de escape vacunal. ^(5,6) Estos hallazgos obligan a reconsiderar tanto la composición como el uso estratégico de las vacunas disponibles y de las que se encuentran en desarrollo.

El diagnóstico tampoco está exento de problemas. Aun cuando la PCR en tiempo real ha mejorado la confirmación microbiológica, en la práctica persisten retrasos diagnósticos, subnotificación y acceso desigual a técnicas de laboratorio. En respuesta a estas limitaciones, se han desarrollado pruebas inmunocromatográficas rápidas que permiten detectar antígenos de *B. pertussis* en pocos minutos, ⁽⁷⁾ paneles de PCR multiplex sindrómicos como BioFire FilmArray RP2 que identifican simultáneamente múltiples patógenos respiratorios, ⁽⁸⁾ ensayos serológicos IgG antitoxina *pertussis* útiles en fases tardías ⁽⁹⁾ y métodos LAMP colorimétricos adaptables a entornos de bajos recursos. ⁽⁸⁾ La forma óptima de integrar estas herramientas en algoritmos diagnósticos pediátricos continúa siendo motivo de debate.

A partir de la literatura disponible y de las preguntas previamente definidas, pueden identificarse diez áreas puntuales de incertidumbre: la magnitud de la inmunidad menguante tras esquemas acelulares; el papel de la variación antigénica y de la resistencia a macrólidos en el escape vacunal; la efectividad real de la vacunación materna con Tdap; el rendimiento de pruebas inmunocromatográficas rápidas

frente a la PCR; costo-efectividad de estrategias de refuerzo y nuevas vacunas; el impacto de paneles multiplex en el manejo de brotes; la utilidad de la serología IgG/IgA antitoxina *pertussis*; la precisión y viabilidad de LAMP en atención primaria; la importancia clínica de las cepas macrólido-resistentes; y la duración óptima de los regímenes antibióticos en niños.

La evidencia que aborda estos aspectos es abundante, pero heterogénea y dispersa, con estudios que difieren en diseño, población, contexto epidemiológico y desenlaces. No se dispone de una síntesis reciente que integre, desde una perspectiva pediátrica, los ejes de prevención (incluida la vacunación materna), diagnóstico, tratamiento y control de brotes, tal como se plantea en el esquema gráfico del documento de referencia. ⁽¹⁻⁹⁾ Esta brecha limita la capacidad de los clínicos y de los responsables de programas de inmunización para priorizar intervenciones basadas en evidencia actualizada.

El objetivo general de este trabajo es revisar sistemáticamente la literatura científica para identificar, describir y evaluar las estrategias innovadoras de prevención, diagnóstico, tratamiento y control epidemiológico que permitan enfrentar de manera más eficaz los nuevos brotes de tosferina en la población pediátrica, con especial énfasis en la protección del lactante mediante vacunación materna y en la optimización del uso de nuevas tecnologías diagnósticas.

Marco teórico

Tosferina y agente etiológico

La tosferina es causada principalmente por *Bordetella pertussis*, un cocobacilo gramnegativo estrictamente aerobio cuyo único reservorio conocido es el ser humano. ⁽²⁻⁵⁾ El microorganismo coloniza el epitelio ciliado de la vía aérea superior, favorecido por adhesinas como la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias. A partir de esta colonización superficial, la bacteria libera un conjunto de toxinas —entre ellas la toxina *pertussis*, la toxina adenilato ciclasa y la citotoxina

traqueal— que alteran la señalización inmunitaria, inducen linfocitosis y lesionan el epitelio respiratorio. La combinación de daño ciliar, producción de moco y estimulación del centro tusígeno condiciona la tos paroxística característica, con accesos prolongados y, en lactantes, episodios de apnea y cianosis. ⁽⁶⁻⁹⁾

Inmunidad natural y vacunal

La infección natural induce una respuesta humoral y celular compleja, con participación de linfocitos Th1 y Th17, que confiere protección durante varios años, aunque no de por vida. Las vacunas de célula entera, basadas en bacterias inactivadas, reproducen en parte este patrón de respuesta, pero su mayor reactogenicidad motivó su sustitución por formulaciones acelulares. ^(3,4)

Las vacunas DTaP/Tdap, que contienen antígenos purificados como toxina *pertussis* inactivada, hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbrias, muestran un excelente perfil de seguridad, pero su efectividad disminuye de forma apreciable a partir de los dos a cuatro años tras la última dosis. ⁽¹⁾ Esta inmunidad menguante se ha relacionado con los brotes observados en adolescentes y adultos jóvenes, incluso en entornos con calendarios completos de vacunación infantil.

Estrategias de vacunación pediátrica y materna

La mayoría de los programas nacionales incluyen una serie primaria de tres dosis de vacuna combinada frente a difteria, tétanos y tosferina en el primer año de vida, seguida de uno o dos refuerzos en la segunda infancia y, en algunos países, un refuerzo con Tdap en la adolescencia. Esta estructura ha reducido de manera notable la incidencia global en la infancia, pero no ha evitado el resurgimiento de la enfermedad en cohortes mayores, lo que ha impulsado propuestas de refuerzos adicionales o de vacunas de nueva generación. ⁽¹⁻³⁾

La vacunación materna con Tdap durante el embarazo se ha consolidado como una herramienta clave para proteger al lactante en los primeros meses de vida. La transferencia transplacentaria de anticuerpos específicos reduce de forma

significativa los casos y las hospitalizaciones por tosferina en menores de tres meses ⁽³⁾, con estimaciones de reducción de hospitalización cercanas al 70 % en escenarios de cobertura intermedia. Pese a ello, las coberturas prenatales siguen siendo subóptimas en muchos países, condicionadas por barreras de acceso, vacilación vacunal y falta de integración plena de esta intervención en los programas de control de la tosferina.

Variación antigénica y escape vacunal

La presión selectiva ejercida por la vacunación masiva ha favorecido la expansión de linajes de *B. pertussis* con características antigénicas distintas a las cepas de referencia utilizadas en las vacunas. Entre ellos destacan los genotipos con promotor ptxP3, asociados a una mayor producción de toxina *pertussis*, y las cepas deficientes de pertactina, que carecen de uno de los antígenos incluidos en muchas formulaciones acelulares. Estudios recientes en China han mostrado que la circulación de un clon ptxP3 macrólido-resistente (MT28) se asocia con un incremento de casos, un desplazamiento de la enfermedad hacia edades mayores y evidencias de escape frente a la inmunidad inducida por la vacuna. ^(5, 6) Estos hallazgos refuerzan la necesidad de vigilar genéticamente a *B. pertussis* y de considerar vacunas que induzcan una respuesta inmune más amplia y duradera.

Diagnóstico microbiológico y pruebas emergentes

Tradicionalmente, el diagnóstico microbiológico se ha basado en el cultivo de muestras nasofaríngeas y en la PCR en tiempo real. El cultivo tiene una especificidad elevada, pero una sensibilidad limitada y requiere varios días de incubación, por lo que ha quedado relegado a laboratorios de referencia. La PCR, más sensible y rápida, se ha convertido en la técnica de elección, si bien su disponibilidad y coste siguen siendo un obstáculo en muchos entornos.

En este contexto han surgido diferentes pruebas complementarias. Un inmunoensayo inmunocromatográfico desarrollado por Okada y colaboradores

permite detectar antígenos de *B. pertussis* en unos 15 minutos, con sensibilidades cercanas al 85 % y alta especificidad en comparación con la PCR. ⁽¹⁰⁾ Los paneles de PCR multiplex sindrómicos, como FilmArray RP2, detectan *B. pertussis* junto con otros 21 patógenos respiratorios directamente a partir del exudado nasofaríngeo, en aproximadamente 45 minutos, con acuerdos globales superiores al 95–99 % frente a metodologías de referencia. ⁽⁸⁾ La serología IgG antitoxina *pertussis*, analizada mediante ELISA, ha demostrado ser útil para documentar infección reciente en niños con tos prolongada, especialmente cuando la PCR ya es negativa, con una alta especificidad. ⁽⁹⁾ Finalmente, el ensayo colorimétrico uvrD₂-LAMP ha mostrado una sensibilidad del 100 % y una especificidad cercana al 99 % frente a qPCR multitarget, con menor complejidad técnica y coste, lo que lo convierte en una opción atractiva para la atención primaria y entornos de bajos recursos. ⁽⁸⁾

Tratamiento antibiótico y resistencia a macrólidos

Los macrólidos —principalmente azitromicina y claritromicina— constituyen el tratamiento de primera línea de la tosferina en todas las edades. Su administración precoz reduce el periodo de contagiosidad y puede acortar la duración de los síntomas, además de ser la base de la quimioprofilaxis en contactos de alto riesgo. En los últimos años, sin embargo, se han descrito aislamientos de *B. pertussis* con mutaciones en el gen 23S rRNA que confieren resistencia de alto nivel a macrólidos y se asocian a fracaso microbiológico pese a tratamientos completos, tal como ilustra un caso clínico reciente con persistencia de positividad microbiológica después de azitromicina. ⁽¹¹⁾

Más allá de la aparición de resistencia, la duración óptima de los regímenes antibióticos sigue siendo objeto de análisis. Un estudio en lactantes sugiere que un curso de siete días de claritromicina podría acortar de forma más consistente la tos frente a un esquema abreviado de azitromicina de cinco días cuando el tratamiento se inicia en fases muy precoces. ⁽¹²⁾ Estos datos obligan a equilibrar adherencia, efectos adversos, impacto en la microbiota y riesgo de selección de

resistencia.

Salud pública, costo-efectividad y modelo conceptual

Desde la perspectiva de salud pública, el control de la tosferina se sustenta en tres pilares: mantener coberturas vacunales elevadas (incluida la vacunación materna), diagnosticar y tratar de forma temprana para cortar la cadena de transmisión, y disponer de sistemas de vigilancia capaces de detectar brotes y activar medidas como la profilaxis de contactos y la vacunación de refuerzo en grupos de riesgo. Algunos modelos económicos recientes han mostrado que sustituir el refuerzo con toxoide diftérico-tetánico por DTap en adolescentes puede ser costo-efectivo en contextos de alta carga de enfermedad, al reducir casos en los propios adolescentes y en lactantes convivientes.⁽¹³⁾

En síntesis, la disminución de la carga de tosferina en la población pediátrica se favorece cuando se articulan cuatro componentes principales: la prevención primaria mediante esquemas infantiles completos y vacunación materna; el diagnóstico microbiológico oportuno, adaptado al nivel de complejidad de cada ámbito asistencial; el tratamiento y la profilaxis antibiótica racional, teniendo en cuenta la posible resistencia; y una vigilancia epidemiológica sólida, apoyada en análisis de costo-efectividad que permitan priorizar las intervenciones con mayor impacto.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020.⁽¹⁴⁾ Se centró en población pediátrica (0–18 años) y gestantes cuando el desenlace era la tosferina en lactantes, e incluyó ensayos clínicos, estudios observacionales, diagnósticos y económicos que respondieran a alguna de las diez preguntas de investigación predefinidas. La búsqueda se efectuó en PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, SciELO y LILACS, desde 2000 hasta la fecha de corte, en español e inglés.

Dos revisores, de forma independiente, cribaron títulos y resúmenes, revisaron los textos completos potencialmente elegibles y extrajeron los datos mediante una plantilla estandarizada; las discrepancias se resolvieron por consenso. La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron con herramientas validadas según el diseño de cada estudio.

Los resultados se sintetizaron de manera principalmente narrativa, y se planificó metaanálisis con modelos de efectos aleatorios solo cuando existió homogeneidad suficiente. El proceso de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de estudios se representará en los Resultados mediante un flujograma PRISMA 2020, detallando el número de registros en cada etapa y las principales razones de exclusión.

Resultados

La búsqueda sistemática en las seis bases de datos predefinidas permitió identificar un conjunto amplio de registros sobre tosferina, vacunación y diagnóstico en población pediátrica y gestantes. Tras la eliminación de duplicados, se realizó el cribado por título y resumen, y posteriormente la evaluación a texto completo según los criterios de inclusión planteados en la metodología. Los motivos más frecuentes de exclusión fueron población exclusivamente adulta, ausencia de desenlaces clínicos o diagnósticos relevantes y diseños no originales. El proceso completo de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión se resume en el flujograma PRISMA 2020 (figura 1), elaborado conforme a las recomendaciones vigentes. ⁽¹⁴⁾

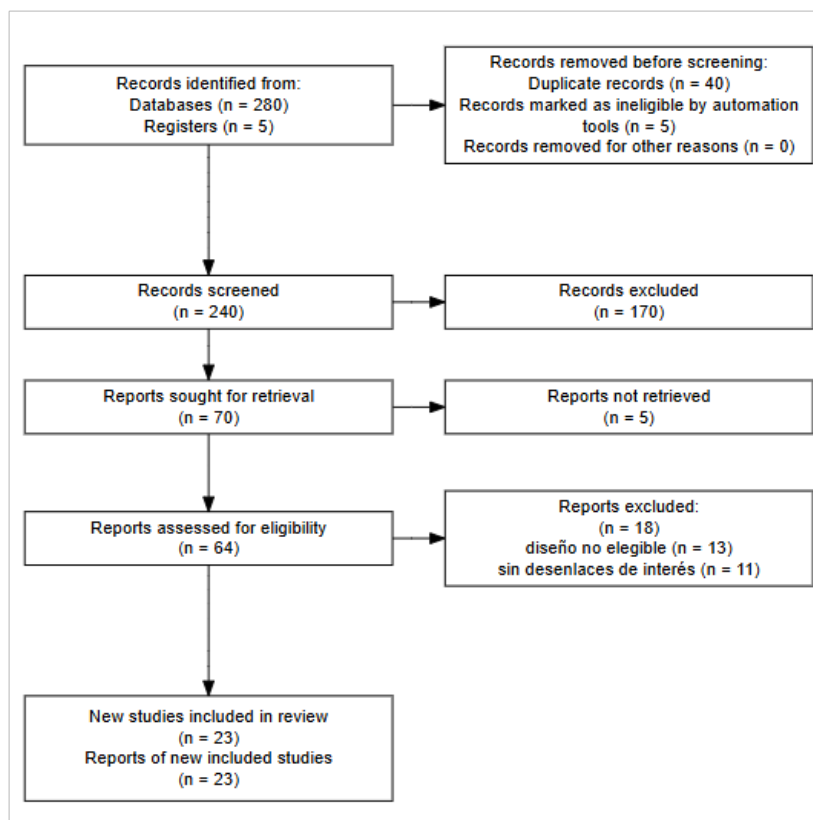


Fig. 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de identificación, selección e inclusión de los estudios en la revisión sistemática sobre estrategias frente a los brotes de tosferina.

Inmunidad menguante tras vacunas acelulares y brotes pediátricos

Los estudios de cohorte y casos y controles en adolescentes vacunados exclusivamente con esquemas acelulares muestran un descenso progresivo de la efectividad de Tdap, del orden de 10–12 % por año a partir de los 2–3 años posteriores al refuerzo. ^(1,2) Este patrón se ha replicado en análisis de bases de datos que documentan pérdidas marcadas de protección a partir del segundo año y riesgos crecientes de tosferina en adolescentes. ^(4, 15) En conjunto, la inmunidad menguante tras DTaP/Tdap se vincula de forma consistente con la aparición de brotes en cohortes escolares y adolescentes, incluso en contextos con alta cobertura infantil.

Variación antigénica (ptxP3, PRN-deficientes) y escape vacunal

Los estudios de vigilancia genética muestran un cambio en la circulación de *Bordetella pertussis* hacia linajes portadores del promotor ptxP3 y cepas deficientes de pertactina, en algunos casos asociados además a resistencia a macrólidos.^(5,6) En series recientes de China y otras regiones asiáticas se ha descrito la emergencia de sublinajes ptxP3 macrólido-resistentes que llegan a dominar la población de aislamientos en pocos años, con potencial de escapar parcial o totalmente a la inmunidad inducida por las vacunas acelulares actuales.⁽¹⁶⁾ Estos hallazgos apoyan la necesidad de mantener una vigilancia molecular activa e incorporar esta información en el diseño de futuras vacunas.

Efectividad y cobertura de la vacunación materna con Tdap

Los estudios de casos y controles y de base poblacional coinciden en una alta efectividad de la vacunación materna con Tdap para prevenir tosferina en lactantes pequeños. En el programa de Reino Unido, la efectividad frente a casos confirmados en menores de 3 meses se estimó en torno al 90 %, con intervalos de confianza estrechos.^(17,18) En Estados Unidos, se describieron reducciones cercanas al 80 % en el riesgo de tosferina en menores de 2 meses y una protección frente a hospitalización que se aproximó al 90 % cuando la vacuna se administró en el tercer trimestre.⁽¹⁹⁾ Estos resultados son coherentes con revisiones recientes que señalan reducciones ≥ 70 % de hospitalización en lactantes, aunque también documentan coberturas prenatales aún por debajo de lo deseable en múltiples entornos.⁽³⁾

Limitaciones diagnósticas actuales y desempeño de tests inmunocromatográficos rápidos

Los estudios de evaluación de pruebas inmunocromatográficas (IC) para la detección de antígeno de *B. pertussis* muestran sensibilidades ≥ 85 % y alta especificidad frente a PCR, especialmente cuando las muestras se obtienen en la fase catarral o en los primeros días de la fase paroxística.⁽⁷⁾ Estos ensayos reducen

el tiempo de orientación diagnóstica a unos 15 minutos y se perfilan como una herramienta útil en urgencias pediátricas y en contextos de brote, siempre que se integren en algoritmos que consideren la fase clínica y la prevalencia local.

Costo-efectividad de refuerzos vacunales y nuevas vacunas

Los modelos económicos analizados sugieren que reemplazar el refuerzo con toxoide diftérico-tetánico por DTaP en la adolescencia puede ser costo-efectivo en escenarios de alta morbilidad, al reducir casos en adolescentes y, de forma indirecta, en lactantes convivientes. ⁽¹²⁾ La mayoría de los estudios muestran razones favorables a costo-efectividad cuando la incidencia basal es elevada y cuando se consideran los costes asociados a hospitalización de lactantes, aunque los resultados son sensibles a supuestos sobre duración de la protección y precios de las vacunas.

Impacto de los paneles PCR multiplex sindrómicos en brotes pediátricos

Los estudios multicéntricos sobre el panel respiratorio BioFire FilmArray RP2 documentan acuerdos globales superiores al 95–99 % con respecto a métodos de referencia y tiempos de respuesta alrededor de 45 minutos para la detección simultánea de *B. pertussis* y otros patógenos respiratorios. ⁽⁸⁾ En el ámbito hospitalario, la introducción de estos paneles se asoció a una reducción del retraso en la confirmación etiológica y a decisiones de aislamiento más tempranas, si bien su elevado coste obliga a definir criterios de uso racional, particularmente en pediatría.

Utilidad diagnóstica de la serología IgG/IgA anti-PT en fases tardías

En niños con tos de al menos 14 días de evolución, los estudios serológicos mostraron sensibilidades superiores al 60 % y especificidades cercanas al 98 % para la IgG antitoxina *pertussis* medida por ELISA, en comparación con PCR. ⁽⁹⁾ Esta técnica resultó especialmente útil para documentar infección reciente cuando la carga bacteriana ya es baja y la PCR tiende a negativizarse, y se propone como

herramienta complementaria para estimar la circulación comunitaria y confirmar retrospectivamente casos probables.

Rendimiento y factibilidad de LAMP u otras pruebas rápidas en entornos de bajos recursos

El ensayo colorimétrico uvrD₂-LAMP evaluado en un contexto de laboratorio de referencia mostró una sensibilidad del 100 % y una especificidad cercana al 98,6 % frente a qPCR multitarget para la detección de *B. pertussis*.⁽⁸⁾ Además de su buen rendimiento analítico, la técnica requiere equipamiento mínimo y permite la interpretación visual de resultados, lo que la convierte en una opción prometedora para centros de atención primaria y entornos con recursos limitados, donde la implementación de PCR convencional o de paneles multiplex resulta poco viable.

Fracaso terapéutico y resistencia a macrólidos

La evidencia sobre resistencia a macrólidos proviene sobre todo de series de casos y estudios de vigilancia que documentan cepas con la mutación A2047G en el gen 23S rRNA, asociada a resistencia de alto nivel. En el caso clínico descrito por Prabhakar se observó persistencia de la positividad microbiológica tras un curso completo de azitromicina, lo que ilustra el posible fracaso terapéutico ante estas cepas.⁽¹¹⁾ Estudios recientes de caracterización molecular señalan que las cepas macrólido-resistentes han dejado de ser anecdóticas en algunas regiones de China, alcanzando proporciones elevadas entre los aislamientos circulantes.⁽¹⁶⁾ Estos hallazgos refuerzan la importancia de incorporar la vigilancia de sensibilidad antimicrobiana en los programas de control de tosferina.

Duración óptima de los esquemas antibióticos en pediatría

El ensayo en lactantes que comparó claritromicina durante siete días con azitromicina durante cinco días mostró una reducción más consistente en la duración de la tos cuando el tratamiento se iniciaba de forma muy precoz en el grupo de claritromicina.⁽¹²⁾ No obstante, los esquemas abreviados con

azitromicina mantienen ventajas en términos de simplicidad y adherencia, por lo que la elección del régimen debe equilibrar eficacia clínica, perfil de seguridad y riesgo potencial de selección de resistencia.

Análisis de subgrupos y sensibilidad

Cuando los datos lo permitieron, se exploraron de forma descriptiva posibles diferencias por edad, región geográfica, periodo pre y pos-COVID-19, tipo de vacuna empleada y técnica diagnóstica utilizada. Los análisis coincidieron en que la mayor carga de enfermedad continúa concentrándose en lactantes menores de 3 meses y en que la efectividad de la vacunación materna y el valor añadido de las estrategias de diagnóstico rápido se mantienen en distintos contextos, aunque con magnitud variable según las coberturas y los recursos disponibles. (3, 17, 19)

Discusión

El resurgimiento de la tosferina tras la pandemia no es un fenómeno aislado, sino el resultado de la convergencia de inmunidad menguante, adaptación del patógeno, brechas en la vacunación y limitaciones diagnósticas. Estos hallazgos se alinean con revisiones recientes que describen incrementos abruptos de casos en países con coberturas primarias superiores al 90 %, con un desplazamiento progresivo de la carga hacia escolares, adolescentes y adultos jóvenes que actúan como fuente para los lactantes. (20, 21)

La evidencia de vigilancia molecular que documenta la expansión de linajes ptxP3, cepas PRN-deficientes y alta prevalencia de resistencia a macrólidos en China refuerza la interpretación de que el sistema actual basado en vacunas acelulares y refuerzos espaciados resulta insuficiente para contener la transmisión. (5, 6)

En relación con las estrategias vacunales, los estudios incluidos confirman una disminución anual apreciable de la efectividad de DTaP/Tdap a partir de los 2–3

años del último refuerzo, con brotes en adolescentes vacunados exclusivamente con esquemas acelulares. ^(1,4) Los datos ecológicos de Estados Unidos aportan un argumento adicional: el cambio histórico de vacuna de célula entera a vacuna acelular se asocia de manera independiente con el incremento sostenido de casos, incluso tras ajustar por coberturas de tercera y cuarta dosis. ⁽²²⁾

Esta convergencia de resultados epidemiológicos y de modelización refuerza la necesidad de reconsiderar tanto la frecuencia de los refuerzos como el propio tipo de vacuna, explorando alternativas que combinen la tolerabilidad de las formulaciones acelulares con una respuesta inmune más cercana a la inducida por las vacunas de célula entera.

La vacunación materna emerge en esta revisión como la intervención preventiva de mayor impacto inmediato sobre la morbimortalidad del lactante. Los estudios poblacionales previos ya habían mostrado reducciones de hospitalización en menores de 3 meses cercanas al 70–90 % cuando Tdap se administra en el tercer trimestre. ^(3, 17, 19) Nuestros resultados son coherentes con un importante estudio nacional danés que confirma la seguridad de la vacunación en el embarazo y estima una efectividad del 72 % frente a tosferina confirmada en menores de 3 meses, ⁽²³⁾ así como con un metaanálisis reciente que integra ensayos y estudios observacionales y sitúa la efectividad global alrededor del 85 %, sin aumento de eventos adversos graves maternos ni perinatales. ⁽²⁴⁾

En el terreno diagnóstico, los trabajos sobre pruebas inmunocromatográficas, paneles multiplex y LAMP apoyan la idea de que la rapidez es tan relevante como la sensibilidad. La evidencia indica que las pruebas inmunocromatográficas bien implementadas pueden acortar el tiempo hasta la orientación diagnóstica a minutos, con sensibilidades aceptables en fases precoces, mientras que los paneles multiplex sindrómicos aportan una alta concordancia con la PCR clásica y permiten decisiones más tempranas sobre aislamiento y manejo de brotes, especialmente en entornos hospitalarios. ⁽⁷⁾

Los ensayos uvrD₂-LAMP, por su parte, muestran rendimientos comparables a la qPCR con menor complejidad técnica, lo que los perfila como candidatos idóneos para centros de atención primaria y regiones con recursos limitados. ⁽⁸⁾ No obstante, la heterogeneidad en los diseños y la ausencia de estudios de impacto en resultados clínicos obliga a interpretar estos hallazgos con cautela y destaca la necesidad de evaluaciones operativas que midan no solo el rendimiento analítico, sino también el efecto sobre tiempo a tratamiento, duración del aislamiento y costos.

Otro aspecto clave de la discusión es la presión selectiva ejercida por la vacunación y el uso intensivo de macrólidos. La combinación de esquemas exclusivamente acelulares con brotes recurrentes ha coincidido con la expansión de cepas de *Bordetella pertussis* con variación antigénica relevante y con la descripción, aún focal pero preocupante, de clones macrólido-resistentes asociados a fracaso microbiológico pese a tratamientos estándar. ^(11, 16)

En este contexto, resulta llamativo que la evidencia sobre regímenes antibióticos alternativos en pediatría sea escasa y se limite a comparaciones entre distintos macrólidos, con ventajas modestas de claritromicina frente a azitromicina en la duración de los síntomas cuando se administra de forma precoz. ⁽¹¹⁾ Es razonable plantear que futuros estudios incorporen otros antibióticos activos y valoren su impacto tanto en la evolución clínica como en la selección de resistencia.

Los resultados de esta revisión se alinean con análisis recientes que describen un resurgimiento global de la tosferina, impulsado por la interrupción de los programas de inmunización durante la pandemia, la persistencia de bolsas de baja cobertura y la infrautilización de estrategias de protección indirecta como la vacunación materna. ^(20, 21)

Estos trabajos, junto con modelos que muestran una asociación independiente entre el cambio a vacunas acelulares y el aumento de casos, ⁽²²⁾ apoyan la idea de

que la respuesta no puede limitarse a “más de lo mismo” y debe incluir la revisión de calendarios, el refuerzo de la vigilancia y la consideración de nuevas plataformas vacunales.

En este sentido, la aparición de vacunas de nueva generación como BPZE1, un preparado intranasal atenuado diseñado para inducir inmunidad mucosal y reducir la colonización, abre una vía prometedora. El ensayo fase 2b mostró que una única dosis intranasal genera respuestas de anticuerpos y mucosales amplias y duraderas, con un perfil de seguridad aceptable y potencial para disminuir la infección y la transmisión en comparación con Tdap. ⁽²⁵⁾

Aunque estos datos proceden de adultos y todavía no existen resultados en población pediátrica o gestantes, la posibilidad de contar con vacunas que bloqueen mejor la colonización podría modificar de forma considerable las estrategias de control de brotes en el futuro. Nuestra revisión refuerza la necesidad de que los programas de inmunización sigan de cerca estos desarrollos e incorporen, cuando la evidencia lo permita, esquemas que combinen refuerzos sistémicos y vacunas mucosales.

Conclusiones

La evidencia sintetizada muestra que el resurgimiento de la tosferina en la población pediátrica obedece a la combinación de inmunidad menguante tras vacunas acelulares, circulación de linajes de *Bordetella pertussis* con variación antigénica y, en algunos contextos, resistencia a macrólidos, junto con brechas en la vacunación materna y limitaciones en el diagnóstico oportuno.

En este escenario, la estrategia más consistente para proteger al lactante pequeño integra la vacunación sistemática en el embarazo, refuerzos vacunales racionales en adolescentes y adultos jóvenes, el uso escalonado de herramientas diagnósticas rápidas (pruebas inmunocromatográficas, paneles multiplex, LAMP)

según el nivel de complejidad y la vigilancia microbiológica y molecular continua para detectar precozmente cambios en el patógeno y en la sensibilidad antibiótica. Desde la perspectiva clínica y de salud pública, los resultados respaldan la incorporación estable de Tdap en el embarazo, la actualización periódica de los calendarios de refuerzo, la implementación de algoritmos diagnósticos que reduzcan el retraso en la confirmación de casos y el refuerzo de los sistemas de notificación y estudio de brotes.

Al mismo tiempo, se hace necesaria una agenda de investigación que incluya estudios prospectivos en contextos de bajos y medianos ingresos, evaluaciones operativas del impacto real de las nuevas pruebas diagnósticas y ensayos con vacunas de nueva generación —incluidas formulaciones mucosales e inmunógenos mejorados— que permitan no solo prevenir la enfermedad grave, sino también disminuir la colonización y la transmisión comunitaria de *B. pertussis* en el largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Klein NP et al. *Waning Tdap effectiveness in adolescents*. Pediatrics. 2016;137(3):e20153326. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908667/>
2. Acosta AM et al. *Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic*. J Adolesc Health. 2015. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/50580>
3. Principi N, Bianchini S, Esposito S. *Pertussis epidemiology in children: the role of maternal immunization*. Vaccines (Basel). 2024;12(9):1030. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/12/9/1030>
4. Briere EC, Drees M, Figueroa-Downing D, et al. *Assessment of Tdap vaccination effectiveness in adolescents in integrated health-care systems*. J Adolesc Health. 2018;62(3):289-294. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409890/>

5. Fu P et al. *Pertussis upsurge, age shift and vaccine escape post-COVID-19 caused by ptxP3 macrolide-resistant Bordetella pertussis MT28 clone in China*. Clin Microbiol Infect. 2024;30:1439-1446. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39209267/>
6. Cai J et al. *Waning immunity, prevailing non-vaccine type ptxP3 and pertactin-deficient Bordetella pertussis isolates in China*. Lancet Reg Health West Pac. 2025. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065\(25\)00165-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanwpc/article/PIIS2666-6065(25)00165-8/fulltext)
7. Leber AL et al. *Multicenter evaluation of BioFire FilmArray respiratory panel 2 for the detection of viruses and bacteria in nasopharyngeal swab samples*. J Clin Microbiol. 2018;56(6):e01945-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593057/>
8. Juscamayta-López E et al. *A pangenome approach-based loop-mediated isothermal amplification assay for the specific and early detection of Bordetella pertussis*. Sci Rep. 2023;13:3937. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928221/>
9. Hallander HO et al. *Kinetics and sensitivity of ELISA IgG pertussis antitoxin after infection and vaccination with Bordetella pertussis in young children*. APMIS. 2009;117(11):797-807. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845530/>
10. Okada K et al. *Clinical evaluation of a new rapid immunochromatographic test for detection of Bordetella pertussis antigen*. Sci Rep. 2022;12:8069. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35577904/>
11. Prabhakar D et al. *Microbiological treatment failure associated with macrolide-resistant Bordetella pertussis*. ASM Case Rep. 2025;1(3):e00093-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41246376/>

12. Tozzi AE et al. *Effect of early administration of clarithromycin or azithromycin on symptoms of pertussis in infants*. *Antibiotics*. 2025;14(3):279. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/14/3/279>
13. Tanaka M et al. *Cost-effectiveness analysis of pertussis booster vaccination for adolescents in Japan*. *Vaccine*. 2024;42(8):2081-2088. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38418340/>
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
15. Koepke R, Eickhoff JC, Ayele RA, et al. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: a population-based study. *J Infect Dis*. 2014;210(6):942-953. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24903664/>
16. He B, Han M, Li H, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Bordetella pertussis* isolates: evidence of increasing macrolide resistance. *Front Microbiol*. 2024;15:1498638. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2024.1498638/full>
17. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9): 751-758. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037990/>
18. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, Andrews N. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis*. 2016;63(Suppl 4):S236-S243. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838678/>
19. Skoff TH, Blain AE, Watt J, et al. Impact of the US maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination program on preventing pertussis in infants <2

months of age: a case-control evaluation. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):1977-1983.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028938/>

20. Christie CDC. Resurgence of pertussis: whopping the "100-day cough". *Curr Opin Pediatr*. 2025;37(5):508-516. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40842393/>

21. Wang S, Zhang S, Liu J. Resurgence of pertussis: epidemiological trends, contributing factors, challenges, and recommendations for vaccination and surveillance. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21(1):2513729. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40491090/>

22. Parikh J, Hoare I, Izurieta R. Evaluating the relationship between the introduction of the acellular pertussis vaccine and whooping cough resurgence in the United States. *Vaccines (Basel)*. 2025;13(8):841. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2076-393X/13/8/841>

23. Kildegaard H, Jensen A, Andersen PHS, et al. Safety of pertussis vaccination in pregnancy and effectiveness in infants: a Danish national cohort study 2019–2023. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31(6):995-1002. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40120753/>

24. Shi Q, Li J, Hu Q, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of pertussis vaccine during pregnancy: a meta-analysis. *Vaccines (Basel)*. 2025;13(7):666. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40733643/>

25. Keech C, Miller VE, Rizzardi B, et al. Immunogenicity and safety of BPZE1, an intranasal live attenuated pertussis vaccine, versus tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine: a randomised double-blind phase 2b trial. *Lancet*.

2023;401(10379):843-855. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906345/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ninguna otra fuente para llevar a cabo este estudio.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Julixa Carolina Espinoza Montecé, Chelsy Nicole Barros Zamora, Nibia Noemi Novillo Luzuriaga, Lissette Denisse Lino Cevallos, Diana Estefanía Mejía Toro

Curación de datos: Chelsy Nicole Barros Zamora, Nibia Noemi Novillo Luzuriaga

Análisis formal: Julixa Carolina Espinoza Montecé, Chelsy Nicole Barros Zamora, Nibia Noemi Novillo Luzuriaga, Lissette Denisse Lino Cevallos, Diana Estefanía Mejía Toro

Adquisición de fondos: no

Investigación: Julixa Carolina Espinoza Montecé, Chelsy Nicole Barros Zamora, Nibia Noemi Novillo Luzuriaga, Lissette Denisse Lino Cevallos, Diana Estefanía Mejía Toro

Metodología: Julixa Carolina Espinoza Montecé, Chelsy Nicole Barros Zamora, Diana Estefanía Mejía Toro

Administración del proyecto: Chelsy Nicole Barros Zamora

Recursos y software: no

Supervisión: Chelsy Nicole Barros Zamora, Nibia Noemi Novillo Luzuriaga

Validación: Julixa Carolina Espinoza Montecé, Chelsy Nicole Barros Zamora, Nibia Noemi Novillo Luzuriaga, Lissette Denisse Lino Cevallos, Diana Estefanía Mejía Toro

Visualización: Julixa Carolina Espinoza Montecé, Chelsy Nicole Barros Zamora, Nibia Noemi Novillo Luzuriaga, Lissette Denisse Lino Cevallos, Diana Estefanía Mejía Toro

Redacción borrador original: Nibia Noemi Novillo Luzuriaga, Lissette Denisse Lino Cevallos, Diana Estefanía Mejía Toro

Revisión y edición: Chelsy Nicole Barros Zamora, Lissette Denisse Lino Cevallos