

# Infeción por *Bordetella pertussis*: Una causa emergente de tos prolongada en adolescentes y adultos

RODRIGO OSSES A.\*, ORLANDO DÍAZ P.\*\* y FERNANDO SALDÍAS P.\*\*

## ***Bordetella pertussis* infection: An emerging cause of prolonged cough illness in adolescents and adults**

*Whooping cough is increasingly recognized as a cause of prolonged cough illness in adolescents and adults. Systematic vaccination has changed its epidemiology, with the majority of cases now primarily affecting adolescents and adults. A 45-year-old female, active smoker, nurse, who works in a dialysis service, presented with a 6-week history of bothersome cough and malaise. Thorax x-ray was normal and direct immunofluorescence of nasopharyngeal swab was positive for *Bordetella pertussis*. This case illustrates pertussis infection in adulthood. We review the main causes of chronic cough in adults: asthma, chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux; the clinical features, prevalence, diagnostic tools, and management of adult patients with *B. pertussis* infection to increase awareness of this highly contagious disease.*

**Key words:** *Bordetella pertussis, adults, diagnosis, treatment, prophylaxis, whooping cough.*

### **Resumen**

*La tos convulsiva o coqueluche está siendo reconocida cada vez con mayor frecuencia como causa de tos prolongada en adolescentes y adultos. La vacunación sistemática de la población pediátrica ha determinado un cambio en el perfil epidemiológico de la enfermedad, aumentando su prevalencia en la población adulta. Se presenta el caso clínico de una paciente de 45 años, fumadora, enfermera de unidad de hemodiálisis, que consulta por malestar general y tos seca de seis semanas de evolución. La radiografía de tórax era normal y la inmunofluorescencia directa de hisopado nasofaríngeo fue positiva para *Bordetella pertussis*. A propósito de este caso clínico, revisamos las principales causas de tos crónica: asma bronquial, enfermedad rinosinusal y reflujo gastroesofágico; el cuadro clínico, evaluación diagnóstica y tratamiento de la infección por *B. pertussis* en población adulta.*

**Palabras clave:** *Bordetella pertussis, adultos, diagnóstico, tratamiento, prevención, tos convulsiva.*

### **Introducción**

Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos y Europa han revelado que la tos es uno de los principales síntomas en la población infantil y adulta por el cual se consulta a un médico<sup>1,2</sup>. La tos es una maniobra expansiva forzada, usualmente contra glotis cerrada y asociada a un sonido característico que, desde un punto de vista neurofisiológico, corresponde a un acto reflejo mediado por fibras aferentes vagales; pero además está sometida a control cortical que se

manifiesta tanto en la inhibición como en el inicio voluntario de la misma, lo que debe tenerse en cuenta al estudiar las causas que la originan<sup>3,4</sup>.

De acuerdo a su presentación y duración se clasifica en aguda (menos de tres semanas), subaguda (3 a 8 semanas) y crónica (más de 8 semanas)<sup>1-7</sup>.

En relación a un caso clínico, examinaremos las principales causas de tos crónica, cuyo límite temporal estaría definido porque después de dos meses sería improbable que su origen correspondiera a alguna infección del tracto respiratorio,

\* Becado de Enfermedades Respiratorias del Adulto, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

\*\* Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

con excepción de la tuberculosis y coqueluche. Alrededor del 90% de los casos de tos crónica se deben a un pequeño grupo de entidades (Tabla 1), las que deben ser evaluadas antes de proseguir con estudios invasivos y de mayor costo<sup>2,4,5-11</sup>.

**Caso Clínico**

Mujer de 45 años, fumadora de 6 cig/día desde los 20 años, consulta durante el mes de abril por malestar general, astenia, fatigabilidad y tos seca de predominio nocturno de seis semanas de evolución. No refiere congestión nasal, rinorrea, descarga nasal posterior, cefalea, pirosis, fiebre, escalofríos, disnea, dolor torácico, expectoración ni hemoptisis. Antecedentes mórbidos: rinitis alérgica estacional en primavera con test cutáneos positivos a pólenes y pastos; reflujo gastroesofágico en tratamiento con medidas dietéticas y Omeprazol 20 mg/día. Actividad laboral: enfermera de unidad de hemodiálisis de adultos.

En el examen físico, los signos vitales eran normales con una SpO<sub>2</sub> de 97% respirando aire ambiente, el examen cardiopulmonar y abdominal eran normales. La paciente fue tratada con medidas dietéticas y posturales anti-reflujo, Claritromicina 500 mg cada 12 horas, Clobutinol 40 mg cada 8 horas y Omeprazol 20 mg/día durante 10 días. Ante la persistencia de la tos, la paciente vuelve a consultar y se solicitan los siguientes

exámenes de laboratorio: Radiografía de tórax que no mostró hallazgos significativos, panel de virus respiratorios y serología de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* fueron negativos. Finalmente, la inmunofluorescencia directa de *Bordetella pertussis* de hisopado nasofaríngeo fue positiva. La paciente fue tratada con medidas generales y antitusígenos cediendo los episodios paroxísticos de tos en el curso de tres meses.

**Discusión**

**Epidemiología**

La prevalencia de la tos crónica ha sido difícil de establecer, sin embargo se estima que afecta a alrededor del 1% de la población<sup>2,5</sup>. Es más frecuente en mujeres e individuos obesos<sup>3,9,10</sup>, con una fuerte relación dosis-dependiente, entre tos crónica y tabaquismo o exposición a humo de tabaco, siendo un importante factor agravante la polución ambiental<sup>3,5</sup>.

**Etiología**

Las causas son variadas, sin embargo la mayoría de los estudios revelan que una vez excluidos el tabaquismo y el uso de fármacos que causan tos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), sobre el 90% de los casos en adultos inmunocompetentes se deberían

**Tabla 1. Principales causas de tos crónica en pacientes adultos estudiados en clínicas especializadas<sup>2</sup>**

Estudio	N	Asma (%)	RGE (%)	Rinosinusitis (%)	Misceláneo (%)
Irwin, 1981	49	25	10	29	BC: 12
Poe, 1982	109	36	0	8	PI: 27
Poe, 1989	139	35	5	26	I: 12
Irwin 1990	102	24	21	41	BC: 5
Hoffstein, 1994	228	25	24	26	PI: 21
O'Connell, 1994	87	6	10	13	I: 22
Smyrnios, 1995	71	24	15	40	BC: 11
Mello, 1996	88	14	40	38	Br: 4
Marchesani, 1998	87	14	5	56	BC: 16
McGarvey, 1998	43	23	19	21	I: 18
Palombini, 1999	78	59	41	58	Br: 18
Brightling, 1999	91	31	8	24	PI: 13
Simpson, 1999	86	6	22	28	PI: 13
Promedio		25	20	34	

Nota: RGE: Reflujo gastroesofágico, BC: Bronquitis crónica, PI: Post infecciosa, I: Idiopática, Br: Bronquiectasias.

a tres causas principales: rinosinusitis crónica (*upper airway cough syndrome*), asma bronquial y reflujo gastroesofágico, incluso en países con elevada prevalencia de tuberculosis<sup>2-7,9-11</sup>. En las series clínicas se ha comunicado que el 18 a 93% de los casos la tos es causada por una o más de estas condiciones (Tabla 1), o es la única manifestación de ellas<sup>7</sup>.

Menos frecuentemente puede estar originada en afecciones tales como bronquitis eosinofílica, sarcoidosis, enfermedad pulmonar difusa, EPOC, bronquiectasias, cáncer bronquial, insuficiencia cardíaca, trastornos de la deglución, infecciones o de origen psicógeno<sup>1,7,11</sup>.

### **Evaluación diagnóstica**

Deben considerarse variables clínicas, epidemiológicas, sociodemográficas, la disponibilidad y accesibilidad a los recursos de salud, con el propósito de optimizar el estudio y sistematizar la búsqueda y tratamiento de las patologías causales<sup>1-7</sup>. Los estudios prospectivos con protocolos de evaluación y seguimiento han logrado determinar la causa de la tos en 88 a 100% de los casos<sup>3,5,7,8,10</sup>.

En la evaluación clínica es fundamental pesquisar y eliminar elementos que puedan desencadenar y/o agravar la tos, como el tabaco, irritantes ambientales, laborales o domiciliarios, fármacos (IECA) u otros. En la historia clínica deben evaluarse síntomas de alarma: broncorrea persistente (descartar bronquiectasias); fiebre, diaforesis, baja de peso, hemoptisis (tuberculosis, linfoma, carcinoma); disnea (obstrucción bronquial, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar difusa)<sup>6,11</sup>.

En los exámenes complementarios, se recomienda realizar a todos los pacientes que consultan por esta causa una radiografía de tórax y espirometría para iniciar el estudio diagnóstico y planear el tratamiento, para luego avanzar en el estudio con exámenes de mayor complejidad, tales como tomografía computada de tórax y/o cavidades paranasales, prueba de provocación bronquial con metacolina, broncoscopia flexible y estudio de RGE<sup>1-8,10,11</sup>.

### **Enfermedad rinosinusal**

La enfermedad rinosinusal se asocia habitualmente a tos crónica, a veces como única manifestación de este síndrome, siendo la causa más frecuente en algunos estudios<sup>1-7</sup>. Ha sido difícil de precisar su real incidencia (6 a 40%), dada la variabilidad de criterios diagnósticos, características de las poblaciones estudiadas y uso de pruebas terapéuticas en su manejo<sup>3,8,12</sup>.

Se han planteado varias teorías para explicar el

origen de la tos, aceptándose actualmente que se produciría activación del reflejo tusígeno por estímulo mecánico de las vías aferentes de la faringe y laringe por la descarga nasal posterior, asociado a una mayor reactividad de las áreas receptoras<sup>13</sup>.

Aparte de la tos existen otras manifestaciones clínicas que sugieren el diagnóstico: congestión nasal, rinorrea acuosa o mucosa, disfonía, estornudos, sensación de drenaje faríngeo posterior o necesidad de "aclarar" la voz al hablar, odinofagia y prurito faríngeo. Sin embargo, algunos pacientes consultan por tos, no refieren otros síntomas y la exploración clínica puede ser normal, lo que determina que estos hallazgos sean relativamente sensibles y poco específicos<sup>3,13</sup>.

En el diagnóstico diferencial se debe considerar la rinitis alérgica, rinitis perenne no alérgica (rinitis vasomotora y rinitis no alérgica con eosinofilia), rinitis postinfecciosa, sinusitis bacteriana, sinusitis fúngica alérgica, rinitis medicamentosa, por irritantes físicos o químicos, ocupacionales o anomalías anatómicas, rinitis del embarazo, poliposis nasal y reflujo gastroesofágico<sup>2,3,13</sup>.

El estudio de imágenes está dirigido a evaluar eventuales alteraciones anatómicas, presencia de niveles hidroaéreos o engrosamiento de la pared de la mucosa de las cavidades paranasales. Es importante mencionar que la presencia de infección no puede ser determinada exclusivamente por los hallazgos radiográficos. En un estudio prospectivo se determinó que el engrosamiento mucoso por sí solo no permite predecir infección y que el tratamiento antimicrobiano fue requerido en menos de un tercio de los enfermos para controlar la tos<sup>13,14</sup>.

Por lo tanto, en pacientes con sospecha de tos crónica de origen rinosinusal deben evaluarse los aspectos clínicos, el estudio radiológico y otorrinolaringológico pertinente y, finalmente, considerar una prueba terapéutica empírica. No existen elementos patognomónicos en el diagnóstico de esta condición, pero el resultado satisfactorio de la prueba terapéutica permitirá confirmar que la afección rinosinusal es la causa de la tos. Cabe mencionar que algunos antihistamínicos pueden tener cierto efecto antitusígeno, posiblemente mediado a nivel central, que puede aparecer como una respuesta falsamente positiva a la terapia<sup>13</sup>.

### **Asma bronquial**

El asma es una de las causas más importantes de tos crónica, correspondiendo al 24-29% de los casos en adultos no fumadores<sup>10,12</sup>. Puede ser el único síntoma presente, en la mitad de los casos en algunas series<sup>7</sup>, cuadro denominado "equivalente asmático o variante de asma". Los

antecedentes clínicos y las pruebas funcionales (espirometría, prueba de provocación bronquial) permiten establecer el diagnóstico<sup>15</sup>. Por otra parte, la infiltración eosinofílica de la mucosa bronquial puede estar presente, sin que exista hiperreactividad bronquial, en la bronquitis eosinofílica no asmática<sup>15</sup>. Su incidencia es variable en los distintos reportes (13 a 33%)<sup>11,15</sup>, su importancia radica en que puede ser un precursor del asma bronquial, por lo que se cree que el tratamiento con corticoides inhalatorios podría reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad y además controlar los síntomas<sup>16,17</sup>. El diagnóstico de esta entidad se establece demostrando la presencia de eosinófilos en el esputo inducido, con espirometría y prueba de metacolina normales<sup>15-17</sup>.

### Reflujo gastroesofágico (RGE)

El RGE se asocia frecuentemente a tos crónica (5 a 40%), constituyendo la tercera causa más frecuente<sup>1-7</sup>. Se han planteado como origen de la tos, la estimulación de receptores esofágicos con inervación vagal, dismotilidad esofágica y/o aspiración de contenido gástrico, aumento del reflejo tusígeno, asociado a pérdida transitoria del tono del esfínter esofágico inferior que puede autopertuarse con la tos ocasionada<sup>2,5,9</sup>. Clínicamente se puede presentar con los síntomas clásicos de RGE y con manifestaciones atípicas pero frecuentes en estos pacientes: odinofagia, disfonía, disfagia, *globus faríngeo*, etc. Sin embargo, hasta en el 75% de los casos puede no haber otros síntomas asociados<sup>5,18</sup>.

Entre las condiciones que se han asociado a RGE se encuentra el uso de medicamentos (corticoides,  $\beta$ 2-agonistas, teofilina, anticolinérgicos, bloqueadores de canales de calcio, etc), obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, síndrome de apneas obstructivas del sueño, trasplante pulmo-

nar, intubación prolongada y estado postpneumotomía, entre otras.

Si la evaluación clínica sugiere que la tos es ocasionada por RGE, se recomienda iniciar tratamiento con medidas posturales, dietéticas y farmacológicas; para establecer la relación causal entre la tos y RGE, ésta debe desaparecer por completo. Sin embargo, debe esperarse al menos tres meses para ello. Si persisten los síntomas, debe realizarse un estudio exhaustivo de esta condición, con el propósito de determinar si es necesario optimizar la terapia, evaluar la indicación quirúrgica, o buscar otras causas menos frecuentes de tos crónica.

### Infección por *Bordetella pertussis*

Aunque habitualmente es considerada como causa de tos subaguda, la infección por *Bordetella pertussis* es capaz de ocasionar tos crónica, con evidencia serológica que fluctúa entre 0 y 30% de los casos (Tabla 2), dependiendo de las características del estudio y de la situación epidemiológica<sup>6,19-21</sup>.

Este microorganismo es un cocobacilo gram-negativo pleomórfico pequeño, aislado o en pares, aeróbico estricto, de lento desarrollo en los cultivos<sup>19,22</sup>. Ingresa al organismo por la vía aérea, a través de gotitas de aerosol que se inhalan, se adhieren e invaden las células del epitelio respiratorio. Es un patógeno respiratorio altamente contagioso, un niño infectado es capaz de contagiar al 80-100% de los contactos intradomiciliarios y al 50-80% de sus compañeros de escuela<sup>19</sup>.

La tos convulsiva o coqueluche constituyó un gran problema de salud pública, con una elevada incidencia y mortalidad hasta mediados del siglo pasado, disminuyendo dramáticamente al iniciarse la vacunación masiva en la década de 1940. Sin embargo, a pesar de la vacunación efectiva

Tabla 2. Infección por *Bordetella pertussis* como causa de tos prolongada en adolescentes y adultos<sup>32</sup>

Población	Criterio de ingreso al estudio	Infección por <i>B. pertussis</i>
Servicio de urgencia	Tos por 14 días	21%
Brote epidémico	Tos	26%
Contactos en el hogar	Tos por 7 días	26%
Consulta ambulatoria	Tos por 14 días	12,4%
US Marine Corps	Tos por 7 días	17%
Estudiantes universitarios	Tos por 6 días	26%
Consulta espontánea	Tos por 7 días	10-19,9%
Clínica Pulmonar	Tos persistente	25,7%
Estudio centinela	Tos por 7 días	19,9%

de la población pediátrica, en las últimas tres décadas se ha documentado la reaparición de casos en adolescentes y adultos, incluso aumentando su incidencia en este grupo de riesgo, mientras sigue disminuyendo su prevalencia en niños pequeños<sup>23-26</sup>. Las razones para ello incluyen un mejor estudio diagnóstico y el que la inmunidad conferida por la vacuna tradicional sería transitoria y se extinguiría después de 6 a 10 años de administrada, lo que permitiría la reinfección de los adultos<sup>21,23-26</sup>.

El cuadro clínico clásico se inicia con una fase catarral, con síntomas inespecíficos (malestar general, coriza, conjuntivitis, tos leve), para luego de 7 a 10 días iniciar la fase de estado, muchas veces afebril, con episodios de tos paroxística en accesos característicos, luego de los cuales puede haber vómitos, especialmente en niños. Sin embargo, en adultos inmunizados puede presentarse sólo tos irritativa sin características especiales, la que puede persistir por varias semanas o meses ("tos de los cien días")<sup>19,21</sup>. La mayoría de los adultos tose al menos durante tres semanas y en la cuarta parte de los casos se prolonga hasta los 90 días<sup>21</sup>.

Las principales complicaciones de la coqueluche son la neumonía (2-5%), convulsiones (0,3-0,6%), síncope túsígeno (6%), fracturas costales (4%) y encefalopatía (0,1%). Además, se describen otras complicaciones asociadas a los episodios paroxísticos de tos, como neumotórax, aspiración, hernia inguinal, hemorragia subconjuntival, incontinencia urinaria, pérdida de peso, angina, disección carotídea, entre otras.

El diagnóstico de la infección puede establecerse por varios métodos:

a) El cultivo de secreción nasofaríngea, aspirado bronquial o lavado brocoalveolar sembrado en medio Regan Lowe o Bordet Gengou es considerado el patrón de referencia para establecer el diagnóstico, debe cultivarse de inmediato después de obtener la muestra. El máximo rendimiento del cultivo se obtiene en el período catarral y la primera semana del período paroxístico. Si el paciente está siendo tratado con macrólidos, el cultivo puede aún ser positivo a los cuatro días en la mitad de los casos y se negativiza a los siete días. En los adultos, el rendimiento del cultivo es cercano al 30%<sup>21,22,24,27</sup>.

b) La reacción de polimerasa en cadena (RPC) tiene mayor sensibilidad que el cultivo. El examen puede ser positivo a pesar de la terapia antibiótica (89% a los 4 días y 56% a los 7 días), permite pesquisar muestras con bajo recuento de microorganismos y no necesariamente viables. Es el método diagnóstico de elección en adultos,

ha permitido reconocer el estado de portación transitoria. Puede tener falsos positivos por contaminación y reacción cruzada con otras especies de *Bordetella*<sup>20-24,27</sup>.

c) Técnica de inmunofluorescencia directa: Examen de sensibilidad intermedia (50-60%) y alta especificidad que disminuyen con la edad del paciente y duración del cuadro clínico, es operador-dependiente<sup>21,22,24,27</sup>.

d) Anticuerpos anti-pertussis pesquisados por técnica de ELISA: Es probablemente una buena alternativa en adultos y adolescentes, la serología aun no es recomendada por el CDC (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta, EE.UU.) dado que no se han determinado los puntos de corte, el valor limitado de los tests comerciales y el retraso en obtener los resultados<sup>21,24,27</sup>.

Los exámenes que permiten confirmar el diagnóstico de infección por *B. pertussis* son: a) El cultivo faríngeo en medios especiales, b) La reacción de polimerasa en cadena efectuada en un laboratorio con personal experimentado (idealmente con amplificación del segmento de la toxina pertussis [TP]), c) La elevación de anticuerpos específicos en cuatro o más diluciones y, d) La determinación de IgA sérica anti TP<sup>24</sup>.

Los CDC recomiendan el uso criterioso de múltiples exámenes para confirmar el diagnóstico: Dentro de las primeras tres semanas de tos, es útil el cultivo y la RPC, entre las 3 y 4 semanas puede emplearse la RPC y serología, y luego sólo los exámenes serológicos permitirían establecer el diagnóstico<sup>21,27</sup>.

Ninguno de los medicamentos empleados contra la tos ha demostrado ser efectivo en controlarla<sup>28</sup>. El tratamiento de la infección por *B. pertussis* es con macrólidos o azálidos (Eritromicina 2 g/día por 14 días, Claritromicina 1 g/día por 7 días, Azitromicina 500 mg/día por 5 días) o, alternativamente, con Cotrimoxazol en dosis habituales<sup>24,29</sup>. En general, existe buena respuesta cuando es instituido precozmente durante el período catarral; luego de ello, no se ha demostrado que modifique el curso de la enfermedad. Se recomienda indicar el tratamiento antibiótico antes de las cuatro semanas, y en pacientes en contacto con población de riesgo (embarazadas, ancianos, lactantes), hasta 6 a 8 semanas de tos<sup>21,24,29</sup>.

La quimioprofilaxis es controversial, se recomienda su empleo en los contactos con riesgo de enfermedad grave: lactantes menores de 1 año, embarazadas, ancianos y portadores de enfermedades crónicas<sup>21,24</sup>.

En resumen, la infección por *B. pertussis* se asocia a tos prolongada, principalmente subagu-

da, aumentando su incidencia en población adolescente y adulta durante las últimas décadas por reinfección. Debe sospecharse ante todo caso de tos subaguda o crónica, con radiografía de tórax normal, en quienes el cuadro clínico es sugerente (episodios de tos paroxística, emetizante, disnea, etc) o existe el antecedente epidemiológico (contacto o brote epidémico). Su diagnóstico es complejo, pero una vez confirmado, la respuesta clínica es favorable al tratamiento precoz de la enfermedad. En la población infantil es una entidad prevenible con inmunización activa y en algunos países se ha planteado la revacunación durante la adolescencia<sup>30</sup>.

### Situación nacional

La tos convulsiva o coqueluche es una enfermedad de notificación obligatoria con informe diario al Servicio de Salud. La confirmación diagnóstica la realiza el Instituto de Salud Pública, entidad que dispone de las técnicas de cultivo, inmunofluorescencia directa y reacción de polimerasa en cadena. Durante los brotes epidémicos se recomienda confirmar el diagnóstico con técnicas de cultivo.

Similar a lo descrito en Estados Unidos y Europa, se evidencia un aumento de la incidencia de esta infección en nuestro país desde fines de 2005, con una tasa anual de 7,8 x 100.000 habitantes (1.286 casos) el año 2006, correspondiendo el 70% de los casos a niños menores de 5 años y la mitad a menores de un año. La letalidad es baja, el último año con datos disponibles es 2004, registrando diez muertes por esta causa y, en 2007 se comunicaron 12 fallecimientos, todos en menores de un año<sup>23,31</sup>.

### Bibliografía

- 1.- MORICE A H, FONTANA G A, BELVISI M G, BIRRING S S, CHUNG K F, DICPINIGAITIS P V, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007; 29: 1256-76.
- 2.- MORICE A H, FONTANA G A, SOVIJARVI A R, PISTOLESI M, CHUNG K F, WIDDICOMBE J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481-92.
- 3.- MORICE A H, MCGARVEY L, PAVORD I, on behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61(Suppl 1): i1-i24.
- 4.- IRWIN R S, BAUMANN M H, BOLSER D C, BOULET L P, BRAMAN S S, BRIGHTLING C E, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): S1-S23.
- 5.- PAVORD I D, CHUNG K F. Management of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1375-84.
- 6.- BARRACLOUGH K. Chronic cough in adults. *BMJ* 2009; 338: 1267-9.
- 7.- IRWIN R S, MADISON J M. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343: 1715-21.
- 8.- KASTELIK J A, AZIZ I, OJOO J C, THOMPSON R H, REDINGTON A E, MORICE A H. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J* 2005; 25: 235-43.
- 9.- D'URZO A, JUGOVIC P. Chronic cough. Three most common causes. *Can Fam Physician* 2002; 48: 1311-6.
- 10.- PRATTER M R, BARTTER T, AKERS S, DUBOIS J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993; 119: 977-83.
- 11.- PRATTER M R. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): S59-S62.
- 12.- PRATTER M R, BRIGHTLING C E, BOULET L P, IRWIN R S. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): S222-31.
- 13.- PRATTER M R. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome). ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): S63-S71.
- 14.- PRATTER M R, BARTTER T, LOTANO R. The role of sinus imaging in the treatment of chronic cough in adults. *Chest* 1999; 116: 1287-91.
- 15.- DICPINIGAITIS P V. Cough 4: Cough in asthma and eosinophilic bronchitis. *Thorax* 2004; 59: 71-2.
- 16.- GIBSON P G, FUJIMURA M, NIIMI A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178-82.
- 17.- BRIGHTLING C E, WARD R, GOH K L, WARDLAW A J, PAVORD I D. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 406-10.
- 18.- IRWIN R S. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): S80-S94.
- 19.- BRAMAN S S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl 1): S138-46.
- 20.- BIRKEBAEK N H, KRISTIANSEN M, SEEFELDT T, DEGN J, MOLLER A, HERON I, et al. Bordetella pertussis and chronic cough in adults. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1239-42.
- 21.- HEWLETT E L, EDWARDS K M. Clinical practice. Pertussis-not just for kids. *N Engl J Med* 2005; 352: 1215-22.
- 22.- ULLOA M T. Bordetella pertussis. Retrato microbiológico. *Rev Chil Infectol* 2008; 25: 115.
- 23.- OLEA A M. Tos ferina: Una enfermedad reemergente.

- 
- Boletín de Vigilancia Epidemiológica 2007; 10: 59-62.
- 24.- COFRÉ J. Coqueluche en adultos y adolescentes. *Rev Chil Infectol* 2003; 20 (Suppl 1): S52-8.
- 25.- GILBERG S, NJAMKEPO E, DU CHÂTELET I P, PARTOUCHE H, GUEIRARD P, GHASAROSSIAN C, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002; 186: 415-8.
- 26.- SKOWRONSKI D M, DE SERRES G, MACDONALD D, WU W, SHAW C, MACNABB J, et al. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *J Infect Dis* 2002; 185: 1448-53.
- 27.- HALLANDER H O. Microbiological and serological diagnosis of pertussis. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl 2): S99-S106.
- 28.- PILLAY V, SWINGLER G. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003257.
- 29.- ALTUNAJI S, KUKURUZOVIC R, CURTIS N, MASSIE J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD004404.
- 30.- RAGUCKAS S E, VANDENBUSSCHE H L, JACOBS C, KLEPSEK M E. Pertussis resurgence: diagnosis, treatment, prevention, and beyond. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 41-52.
- 31.- Estadísticas Vitales. Informe anual 2007, Instituto Nacional de Estadísticas de Chile.
- 32.- SENZILET L D, HALPERIN S A, SPIKA J S, ALAGARATNAM M, MORRIS A, SMITH B; Sentinel Health Unit Surveillance System Pertussis Working Group. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1691-7.

---

Correspondencia a:  
Dr. Fernando Saldías Peñafiel  
Departamento de Enfermedades Respiratorias  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Teléfonos: 6331541 - 3543242  
Fax: 6335255  
Marcoleta 350 - 1er Piso. Santiago, Chile  
E-mail: fsaldias@med.puc.cl