

ASMA BRONQUIAL

Definición

El asma bronquial es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por la presentación variable de síntomas como disnea, sibilancias, opresión torácica, tos y expectoración, asociado a limitación del flujo espiratorio¹. Ambos elementos -los síntomas y la limitación del flujo aéreo-, son característicamente oscilantes en el tiempo y en intensidad. Las variaciones de estas alteraciones a menudo son provocadas por factores desencadenantes como el ejercicio, exposición a alérgenos o irritantes inhalatorios, cambios de temperatura o infecciones respiratorias.

Estos síntomas pueden resolverse espontáneamente o en respuesta a tratamiento médico, y pueden estar ausentes durante períodos cortos o muy prolongados. Asimismo, los pacientes asmáticos pueden presentar crisis o exacerbaciones de su enfermedad, las cuales pueden ser de gravedad diversa¹.

Epidemiología

Es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo, siendo la más frecuente dentro de las patologías inflamatorias que afectan al sistema respiratorio. Se estima que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo², con una incidencia que oscila entre 0,2% y 18% según la población estudiada, siendo mayor en los países más industrializados y con estilo de vida occidental³ (Figura 1). La prevalencia global va en aumento, previéndose que para el año 2025, habrá 400 millones de asmáticos en todo el mundo⁴. Si bien este incremento puede deberse a la mayor sospecha y capacidad de detección por parte de los clínicos, se atribuye también al mayor desarrollo socioeconómico y a la occidentalización del estilo de vida. En Chile no se cuenta con datos precisos sobre la prevalencia de esta enfermedad, aunque se estima que estaría en torno al 8-10% de la población total, siendo más frecuente en niños y se ha observado una tendencia al alza⁵.

En la infancia, es más frecuente en hombres que en mujeres, lo que se revierte al llegar a la edad adulta, indicando un cambio producido durante la pubertad que presumiblemente está relacionado con factores hormonales⁶.

Los costos socio sanitarios relacionados al asma son importantes, tanto debido a la necesidad de terapia crónica, como a las consultas médicas, hospitalizaciones, uso de servicios de emergencia y pérdida de productividad laboral y/o estudiantil. Estos son aún mayores en los países de bajos y medianos ingresos, donde el acceso al tratamiento es inapropiado o más limitado⁷.

Etiología y Fisiopatología

El asma bronquial es una condición heterogénea tanto en niños como en adultos y sus manifestaciones son el resultado de una compleja interacción entre factores intrínsecos del enfermo (base genética) y su relación con el ambiente que lo rodea. Es así como las características observables del asma o manifestaciones clínicas (fenotipo)⁸, y su correlación con los mecanismos que las sustentan (endotipo), expresan una multitud de interacciones huésped-ambiente que ocurren en diferentes escalas (genes, células y tejidos)⁹.

Se han logrado identificar algunas variantes genéticas, en especial genes ubicados en el cromosoma 17, que se asocian a ciertos polimorfismos que determinan alteraciones de la inmunidad adaptativa y de la función de barrera del epitelio respiratorio. Estas alteraciones podrían contribuir a la aparición de asma tanto en niños como en adultos¹⁰.

Asimismo, existen factores ambientales que se asocian al desarrollo de asma bronquial. Dentro de los más importantes que han sido identificados, están el tabaquismo materno, la obesidad, el antecedente de alergias o asma en familiares directos y la presencia de enfermedades respiratorias infecciosas durante la niñez (en especial infecciones por virus respiratorio sincicial y *Bordetella pertussis*).

En las dos últimas décadas se ha avanzado notablemente en la comprensión de la fisiopatología del asma, lo que ha permitido entender que esta enfermedad tiene un alto

grado de heterogeneidad, se ha planteado incluso la hipótesis que no sería una entidad clínica única sino un síndrome con diversas presentaciones¹¹.

Pese a esto, existe un fenómeno fisiopatológico central en el asma, el cual es la hiperreactividad bronquial¹. Esta se define como la respuesta exagerada de los bronquios ante estímulos intrínsecos o extrínsecos, determinando la aparición de obstrucción bronquial, inflamación de la mucosa, hipersecreción de mucus y eventual remodelación de la vía aérea.

Se estima que un 60% de los pacientes asmáticos son a su vez atópicos, si bien esto es más frecuente en el asma grave infantil y en el asma de inicio precoz (antes de los 20 años)¹². Si bien el paradigma clásico que explica la hiperreactividad bronquial describe que los fenómenos antes mencionados son secundarios a un proceso inflamatorio del tipo alérgico, se ha logrado establecer que este modelo explica sólo alrededor de un 50% de los casos¹³, existiendo otras vías capaces de desencadenar y mantener la enfermedad. En el primer modelo, o mecanismo “alérgico” del asma, participan principalmente células como los linfocitos T helper 2 (Th₂), mastocitos y eosinófilos, y mediadores como la inmunoglobulina E y las interleuquinas 4, 5 y 13. La cascada inflamatoria se genera como respuesta a alérgenos que entran en contacto con la mucosa respiratoria, como pueden ser pólenes, ácaros del polvo, pastos, malezas, árboles, entre otros. En el segundo modelo, más recientemente descrito, se manifiesta una cascada inflamatoria “no alérgica”, mediada principalmente por linfocitos T helper 1 (Th₁), además de neutrófilos y macrófagos, con la participación de interleuquina 17, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón γ , entre otros. Su activación estaría relacionada con la exposición a irritantes respiratorios, contaminación ambiental e infecciones virales o colonización bacteriana¹⁴ (Figura 2). Se ha observado que en el asma con predominio de inflamación mediada por células Th₁, existe una tendencia a la aparición más tardía en la vida, peor respuesta al tratamiento con esteroides inhalados, declinación progresiva de la función pulmonar y la asociación con otros factores como obesidad y tabaquismo¹⁵.

La remodelación de la vía aérea puede estar presente incluso desde la infancia, sugiriendo que a diferencia de lo que se creía previamente, esta no es simplemente la consecuencia de un proceso inflamatorio crónico¹⁶. La remodelación se caracteriza por daño epitelial y disfunción ciliar, hiperplasia celular, engrosamiento de la lámina reticular, hipervascularización y proliferación de células como miofibroblastos, fibrocitos y células musculares. Este último fenómeno es el mayor predictor de desarrollo de obstrucción fija de la vía aérea, condición que se asocia al desarrollo de asma grave, con mala respuesta al tratamiento habitual y sintomatología persistente¹⁷.

Presentación clínica

Los síntomas y signos de los pacientes con asma bronquial no son específicos de esta, e incluyen principalmente la presencia de disnea, sibilancias, opresión torácica y tos. A menudo el examen físico es normal, sin embargo, pueden encontrarse hallazgos como taquipnea, sibilancias en la auscultación pulmonar (ya sea en una espiración espontánea o en espiración forzada) e hipersonoridad a la percusión. El examen nasal puede mostrar signos de rinitis alérgica o de poliposis. Los signos de dificultad respiratoria, como son entre otros el uso de musculatura accesoria y la respiración paradojal, se presentan habitualmente sólo en las exacerbaciones. La caída en la saturación de oxígeno, medida por oximetría de pulso, es un signo ominoso en una crisis asmática e indica siempre un cuadro de gravedad con indicación de hospitalización. Otros signos de riesgo son el silencio pulmonar (ausencia de ruidos a la auscultación del tórax), bradipnea, compromiso de conciencia o presencia de arritmias.

La característica más propia y que da el sello clínico de la enfermedad, es la variabilidad con que se presentan estos síntomas y signos, que pueden oscilar notablemente en un mismo enfermo en relación con exposiciones inhalatorias y en respuesta al tratamiento. Es por esto que una cuidadosa anamnesis y un detallado examen físico son las piedras angulares del diagnóstico, y debe siempre realizarse minuciosamente a fin de descartar otros diagnósticos diferenciales (Tabla 1). Elementos como el inicio de

los síntomas asociado a factores gatillantes (ej.: ejercicio, risa, hablar, frío, irritantes inhalatorios, infecciones respiratorias, consumo de antiinflamatorios o beta-bloqueadores), el alivio con uso de beta agonistas, el antecedente de atopia o alergia, antecedentes familiares de asma o empeoramiento nocturno de las molestias respiratorias son algunas de las claves diagnósticas más importantes y no deben omitirse del interrogatorio médico.

Estudio diagnóstico

No existe un examen específico que sea el patrón de referencia o *gold standard* para establecer el diagnóstico de asma, por lo cual este se basa en probabilidades, considerando especialmente los síntomas respiratorios característicos y la objetivación de la obstrucción bronquial espiratoria variable. Es importante considerar que las pruebas funcionales respiratorias pueden modificarse en el curso del tiempo en un mismo individuo, incluso desde la obstrucción grave hasta la normalidad y viceversa. Por lo mismo se recomienda siempre realizar las mediciones durante períodos de estabilidad clínica.

La variabilidad en el flujo espiratorio se define como un cambio mayor al rango normal en individuos sanos y está asociado generalmente, aunque no siempre, a obstrucción bronquial, es decir, a la disminución de la relación entre el volumen espirado en el primer segundo (VEF_1) y la capacidad vital forzada (CVF), cuya normalidad depende de la edad, sexo, talla y población de referencia (puede usarse el valor 0,7 como estándar). La variabilidad puede ser investigada mediante distintos métodos. El primero y más usado, es la reversibilidad al broncodilatador, es decir, un incremento en el VEF_1 de más de un 12% y 200 mL después de 10 a 15 minutos de la administración de 200-400 μ g de salbutamol. Un examen positivo es altamente sugerente de asma, si bien cuando es negativo no excluye la posibilidad. Segundo, puede realizarse una prueba de provocación bronquial, como puede ser una prueba con ejercicio o inhalación con metacolina, histamina o manitol, que se considera positiva una vez que el VEF_1 disminuye un 20% respecto al valor basal del paciente. Este es un examen que tiene un altísimo valor predictivo negativo (VPN), por lo que de ser normal prácticamente excluye el diagnóstico. Sin embargo, puede ser positivo

en múltiples otras condiciones, tales como EPOC, rinitis alérgica, reflujo gastroesofágico, insuficiencia cardíaca, entre otros; es decir, no es específico para el diagnóstico de asma. Tercero, puede documentarse la variabilidad espiratoria diaria mediante la medición seriada del flujo espiratorio máximo o *peak expiratory flow* (PEF), expresado en cambio porcentual de la variación del promedio diario, el que se considera anormal cuando es superior a 10% $([\text{PEF máximo diario} - \text{PEF mínimo diario}] / \text{promedio de PEF max y PEF min})$.

Todas estas pruebas pueden estar alteradas en otras condiciones médicas (ej: EPOC, enfermedad pulmonar difusa, bronquiectasias, insuficiencia cardíaca, etc.), por lo tanto, no son específicas para el diagnóstico de asma. La cuidadosa correlación con la clínica es mandatoria.

La ausencia de reversibilidad de la obstrucción bronquial puede observarse en pacientes con asma remodelado, aunque también debe hacer sospechar otras patologías, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, etc.

Otros exámenes relevantes para el manejo de los pacientes asmáticos son la radiografía de tórax, que se espera sea normal o evidencie signos de hiperinsuflación pulmonar, y pruebas para documentar atopias como un hemograma (en búsqueda de eosinofilia leve a moderada) o un examen específico de alergias (test cutáneo o *prick test*). Exámenes como la medición de la Fracción espirada de nitrógeno (FeNO), el nivel plasmático de inmunoglobulina E (Ig E sérica) o el recuento de eosinófilos en secreción nasal o bronquial se reservan para el estudio realizado por especialista en el manejo del asma grave.

Tratamiento y medidas de control

Control del asma

El objetivo principal del tratamiento del asma bronquial es el control de la enfermedad, el cual se basa en dos pilares: el control de los síntomas y la identificación de los factores de riesgo para futuras complicaciones.

El nivel de control puede ser fácilmente establecido mediante la evaluación clínica seriada, que se sugiere a través de cuestionarios o evaluaciones sistematizadas. La guía de práctica clínica de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) sugiere una estrategia de cuatro preguntas que se realizan al paciente respecto del último mes: presencia de síntomas diurnos más de 2 veces a la semana, despertar nocturno en al menos una oportunidad, uso de medicación de rescate mayor a 2 veces semanales y limitación de actividades debido al asma. Con estas cuatro simples preguntas se categoriza la enfermedad como bien controlada (0 puntos), parcialmente controlada (1-2 puntos) o no controlada (3-4 puntos), con una excelente correlación con otras herramientas de medición más complejas¹⁸.

Otras herramientas numéricas pueden dar puntos de corte que permiten mayor sensibilidad en la categorización, y se usan muchas veces en investigación. Dentro de estas destaca el *Asma Control Test* o ACT (adulto o pediátrico)¹⁹. Este evalúa cinco dominios que comprenden: La limitación de las actividades diarias debido al asma, frecuencia de la disnea, despertares nocturnos por sibilancias, disnea u opresión torácica, frecuencia del uso de medicación de rescate y nivel subjetivo de control del asma (versión en español disponible para autoadministración en www.asthmacontroltest.com).

Asimismo deben evaluarse la presencia de elementos de riesgo como son las exacerbaciones frecuentes (definidas como dos anuales si son de manejo ambulatorio, o una anual si ha requerido hospitalización), el antecedente de crisis casi fatales (es decir, con paro cardiorrespiratorio o necesidad de ventilación mecánica debido a la crisis asmática), sobreuso de medicación de rescate, función pulmonar disminuida (medida a los 3-6 meses de inicio de la terapia y luego periódicamente), mantención de la alta reversibilidad con el broncodilatador, exposición a tabaco (activa o pasiva), exposición a alérgenos si es que existe sensibilización, alergias alimentarias, embarazo, uso de drogas ilícitas y problemas socioeconómicos y/o psicológicos. Estos dos dominios: los síntomas y riesgo, deben ser monitorizados en cada visita, incluyendo evaluaciones rutinarias y extraordinarias.

La falta de control obliga siempre a revisar la adherencia al tratamiento y la técnica inhalatoria, reevaluar las comorbilidades y su impacto en la enfermedad, e incluso

replantear el diagnóstico de asma. Cabe destacar que en la gran mayoría de los pacientes que no logran control de su enfermedad, la causa puede atribuirse a diagnóstico incorrecto, comorbilidades no controladas o error en el uso de la terapia ya sea por falta de comprensión de las instrucciones, poco acceso a los medicamentos o mala técnica inhalatoria. Esto puede ser tan frecuente como acontecer en el 80% de los pacientes que acuden a evaluación terciaria por asma grave²⁰.

Por el contrario, el control óptimo mantenido por al menos tres meses permite plantear el *step down* o reducción de la dosis de terapia farmacológica, intentando siempre mantener las mínimas dosis que aseguren el control.

Tratamiento

El tratamiento del asma comprende medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Medidas no farmacológicas

Deben ser instauradas en todos los pacientes no bien se realice el diagnóstico.

- Evaluación de las comorbilidades y condiciones asociadas: No sólo deben evaluarse otras condiciones como parte del diagnóstico diferencial, sino también como factores contribuyentes o agravantes del asma. Entre ellos es importante destacar por su frecuencia e importancia: la obesidad, reflujo gastroesofágico, rinitis alérgica o vasomotora crónica, el embarazo, apneas obstructivas del sueño, la sobreposición con EPOC y los desórdenes psiquiátricos, en especial los trastornos de ansiedad y depresión.
- Monitorización de efectos secundarios a las terapias: Los esteroides inhalatorios pueden producir hasta en un 10% de los pacientes adultos efectos locales como candidiasis orofaríngea, disfonía y xerostomía. Efectos sistémicos como hiperglicemia, glaucoma, cataratas, púrpura, sobrepeso, insuficiencia adrenal u osteoporosis son extremadamente infrecuentes, pero pueden observarse con el uso de dosis supra terapéuticas o incorrecta técnica inhalatoria. Los agonistas β 2-adrenérgicos pueden producir palpitaciones, temblor e irritabilidad, principalmente con el uso de altas dosis y con técnicas inhalatorias subóptimas (ej: inhalación de dispositivos MDI sin espaciador

o aerocámara). Rara vez implican la suspensión de la terapia y/o cambio por otros fármacos broncodilatadores, sin embargo, deben investigarse por el riesgo de incidir negativamente en la adherencia al tratamiento a largo plazo.

- Reconocimiento de la crisis y plan de acción en caso de urgencias: Se sugiere tener un plan por escrito, que incluya el reconocimiento de síntomas de alarma, el manejo inicial en domicilio y los criterios frente a los cuales consultar ya sea a su médico tratante o en un servicio de emergencias. Los programas de educación permiten reducir en al menos un 50% el uso de servicios de emergencia y las ausencias estudiantiles y/o laborales²¹.
- Prevención de infecciones, con especial énfasis en la vacunación contra la influenza y neumococo.
- Ejercicio y vida saludable.
- Cesación de hábito tabáquico y evitar la exposición a contaminantes ambientales.

Medidas farmacológicas

El tratamiento farmacológico se debe realizar en forma escalonada, con la adición de medicamentos y mayores dosis a mayor sintomatología y frecuencia de exacerbaciones (Tabla 2).

Los fármacos pueden dividirse en tres clases: Medicamentos controladores, de rescate y terapias extraordinarias.

- **Fármacos controladores:** Son aquellos que se utilizan en el manejo crónico de la enfermedad y reducen la inflamación de la vía aérea. Dentro de ellos se incluye a los corticoides inhalatorios (ICS), a los agonistas β 2-adrenérgicos de acción prolongada, los antagonistas de los leucotrienos y las metilxantinas (teofilina).
- **Fármacos de rescate:** Se indican en todos los pacientes para alivio rápido de la sintomatología respiratoria y se utilizan en el manejo de las crisis asmáticas. Se recomiendan además para la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Ej: salbutamol.

- **Terapias “extraordinarias”:** Son utilizadas en pacientes con asma grave, siempre indicado por especialista. Dentro de estas destacan los fármacos antimuscarínicos de acción prolongada (ej: tiotropio) y las terapias inmunológicas (ej: anticuerpos monoclonales contra inmunoglobulina E e interleuquina 5).

Derivación a especialista (nivel secundario o terciario)

Se sugiere derivar a los pacientes asmáticos para manejo especializado en los siguientes casos:

- Embarazo
- Asma grave: Paciente que requiere tratamiento en el escalón 4 o 5 para lograr control, o que pese a ese nivel de terapia se mantiene como no controlado, o que ha requerido usar corticoides sistémicos durante más de la mitad del año.
- Asma ocupacional
- AERD: Asma exacerbado por aspirina o antiinflamatorios no esteroidales.
- Antecedentes de asma casi fatal: Paro cardiorrespiratorio por crisis asmática o necesidad de ventilación mecánica.

Conclusiones

El asma es una enfermedad altamente prevalente a nivel mundial, asociada a elevados costos económicos y sanitarios. Su diagnóstico y tratamiento han sido normados y existen guías y recomendaciones basadas en la evidencia que permiten a los clínicos mantener adecuado control de la patología, siempre con apoyo multidisciplinario. Se han establecido criterios claros para la derivación de los enfermos con asma grave o de difícil control.

Referencias

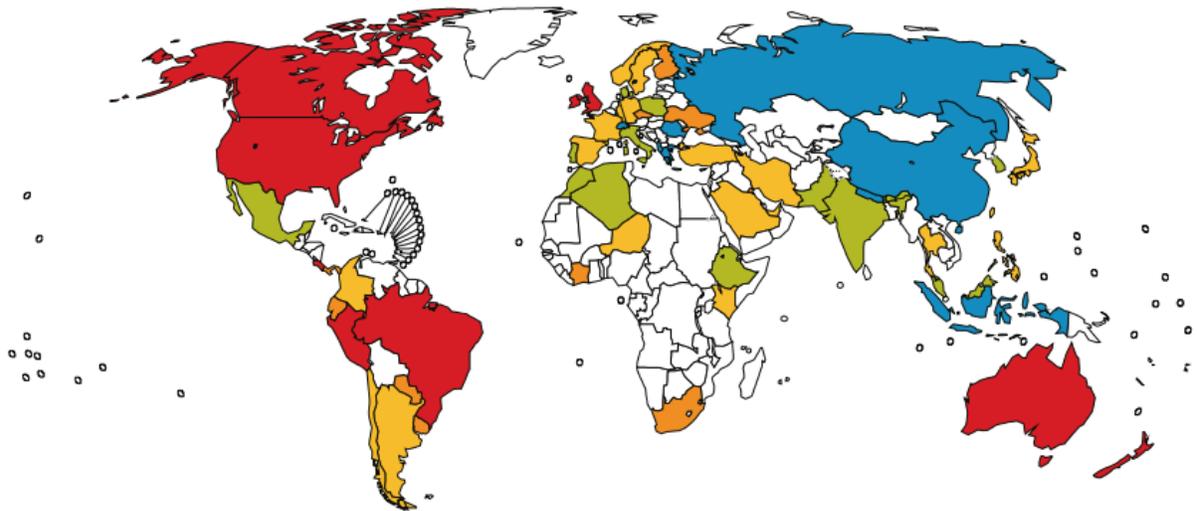
1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org

2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2163-96.
3. Cabieses B, Uphoff E, Pinart M, Antó JM, Wright J. A systematic review on the development of asthma and allergic diseases in relation to international immigration: the leading role of the environment confirmed. *PLoS One* 2014; 9: e105347.
4. Bousquet J, Bousequet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ* 2005;83:548-54.
5. Guía Clínica Auge “Asma Bronquial en Adultos”. MINSAL 2013. Disponible en www.bibliotecaminsal.cl
6. Raghavan D, Jain R. Increasing awareness of sex differences in airway diseases. *Respirology* 2016;21:449-59.
7. Oni AO, Erhabor GE, Egbagbe EE. The prevalence, management and burden of asthma - a Nigerian study. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9:35-41.
8. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
9. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
10. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211-21.
11. A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet* 2006;368(9537):705.
12. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy* 2017; 72: 207-20.
13. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
14. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015; 16: 45-56.

15. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
16. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, Bossley CJ, Sonnappa S, Zhu J, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1024-32.
17. Brightling CE, Gupta S, Gonem S, Siddiqui S. Lung damage and airway remodelling in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:638-49.
18. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Ostlund O, Peterson S, Sears MR, Jenkins C, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J* 2010; 36:269-76.
19. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 549-56.
20. Chung KE, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
21. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, Daines L⁴, Pearce G⁵, Epiphaniou E, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med* 2017;15:64.

TABLAS Y GRÁFICOS

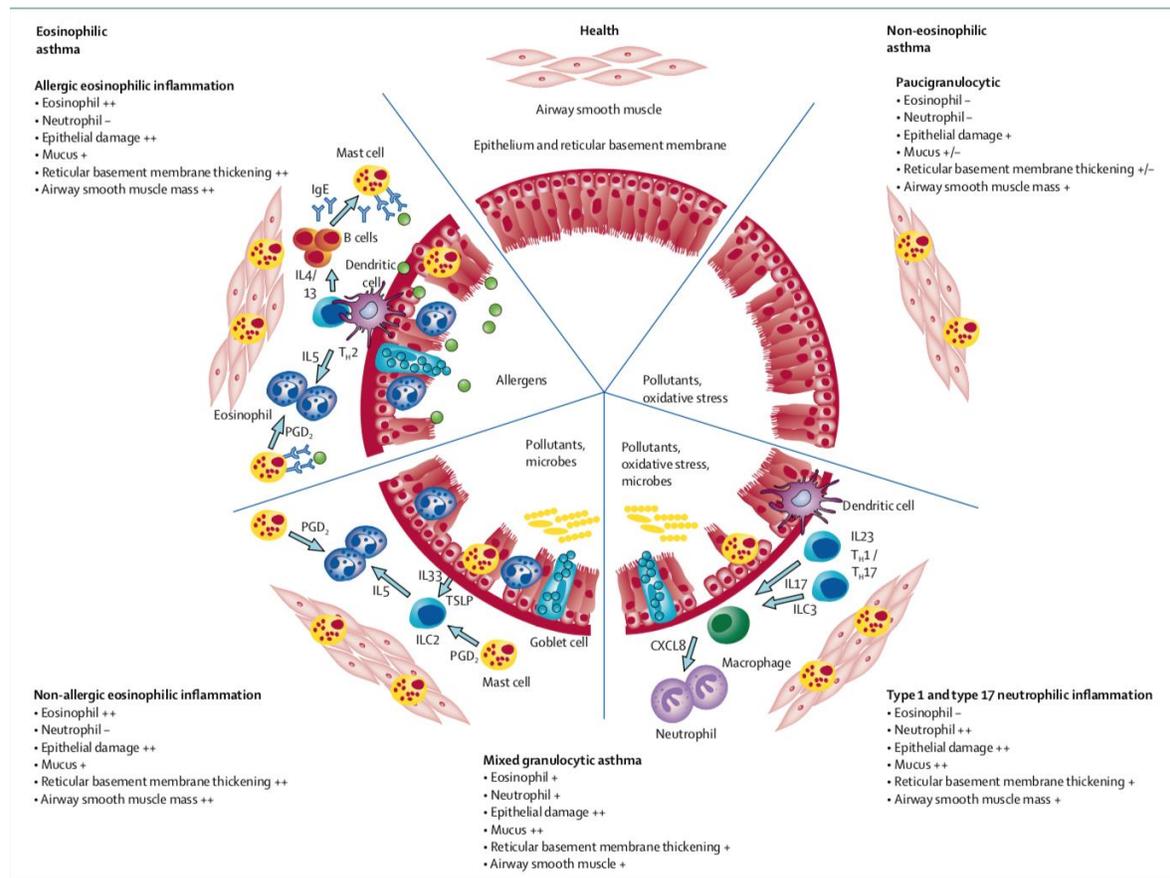
FIGURA 1: Mapa de la prevalencia de asma a nivel mundial.*

**Proportion of population (%)**

■ ≥ 10.1	■ 2.5–5.0
■ 7.6–10.0	■ 0–2.5
■ 5.1–7.5	□ No standardized data available

*Tomado de http://www.who.int/respiratory/publications/global_surveillance/en/

FIGURA 2: Fisiopatología del asma bronquial.*



*Tomado de Papi A et al. Asthma. Lancet 2018;391:783-800.

TABLA 1: Principales diagnósticos diferenciales del paciente con asma bronquial.*

Diagnóstico	Diferencias principales con el asma
EPOC	Antecedente de tabaquismo, en general paciente mayor de 50 años, tos crónica con expectoración matinal, disnea crónica progresiva con poca variación diaria.
Bronquiectasias	Tos con expectoración crónica como síntoma cardinal, hallazgo ocasional de crepitaciones al examen pulmonar.
Insuficiencia cardiaca	Historia de enfermedad cardiaca, signos de congestión pulmonar, disnea con el decúbito, edema periférico.
Reflujo gastroesofágico o faringolaríngeo	Presencia de pirosis, regurgitación ácida, disfonía matinal, carraspera matinal, etc. Síntomas empeoran con el decúbito y con las transgresiones alimentarias.
Disfunción de cuerdas vocales	Sibilancias predominantemente inspiratorias, con o sin estridor, inicio súbito de síntomas y rápida resolución, cambio en el timbre de la voz.
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Exacerbaciones frecuentes con fiebre, malestar general, tos con expectoración. Bronquiectasias con tapones mucosos en la tomografía de tórax.
Enfermedad pulmonar difusa	Disnea de inicio en la adultez, progresiva, no variable, puede asociarse a tos seca. Crepitaciones al examen pulmonar.
Tromboembolismo pulmonar	Inicio súbito de disnea y dolor torácico.
Bronquitis eosinofílica	Tos seca o mínimamente productiva como síntoma cardinal.
Tuberculosis	Tos con expectoración de curso prolongado, fiebre, baja de peso, malestar general.
Tos secundaria a medicamentos	Relación temporal entre el uso de medicación e inicio de la tos (ej: IECA, betabloqueadores).
Estenosis de la vía aérea superior	Estridor inspiratorio, síntomas continuos que no responden a la terapia.
Rinitis crónica	Predominio de síntomas rinosinuales con función pulmonar normal.

*Adaptado de Papi A et al. Asthma. Lancet 2018;391:783-800.

TABLA 2: Escalones del tratamiento farmacológico del asma bronquial.*

	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5
Controlador de preferencia		ICS dosis baja	ICS dosis baja + LABA	ICS dosis media/alta + LABA	Referir a especialista para iniciar segunda línea de tratamiento (Tiotropio, anti IgE o anti IL5)
Controlador alternativo	Considerar ICS dosis baja	Antileucotrieno (LTRA)	ICS dosis media/alta ICS dosis baja + LTRA (o teofilina)	Tiotropio ICS dosis media/alta + LTRA (o teofilina)	Dosis bajas de corticoides orales
Rescate	Agonista β 2-adrenérgicos de acción rápida (SABA)			SABA o ICS dosis baja/Formoterol	

*Adaptado de *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org

ICS: corticoides inhalatorios; LABA: Agonistas β 2-adrenérgicos de acción prolongada; LTRA: antagonistas de leucotrienos; SABA: Agonistas β 2-adrenérgicos de acción rápida; IgE: inmunoglobulina E; IL5: interleuquina 5.