



CAUSAS DE FALLECIMIENTO TRAS UNA MEDIA DE 14 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN 1110 PACIENTES CON ASMA (COHORTE ESTUDIO PERINASMA)

F.J. Álvarez Gutiérrez¹, A. Romero Falcón¹, M. Ferrer Galván¹, M. Barrera Mancera¹, A. Clavero Rodríguez¹, A.I. García Maldonado¹, B. Gómez Rodríguez¹, J.F. Medina Gallardo¹.

¹Unidad Especializada de Alta Complejidad de Asma. UMQER. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Proyecto financiado con Beca Fundación Neumosur 2/2010

Resumen:

Objetivo: estudiar las causas de muerte en pacientes diagnosticados con asma en consultas especializadas tras una media de 14 años de seguimiento.

Metodología: se realizó un seguimiento (1998 - 2016) de 1.110 pacientes diagnosticados por primera vez de asma en consultas monográficas de asma bronquial. Se contactó telefónicamente con los pacientes. En caso de fallecimiento, buscamos la causa de muerte, según los informes de éxitus. Evaluamos estas causas en el plazo temporal referido. Los datos se expresan en % y se realizó análisis estadístico, estudiando las diferencias cualitativas con prueba de chi cuadrado, así como de las medias (DE), mediante t-student.

Resultados: del total estudiado, 690 pacientes (62,2%) eran mujeres (edad media 37,8 (17,6)) años y 420 (37,8%) hombres (edad media 29,5 (13,9) años, ($p < 0,01$). Un 64,6% eran atópicos, 348 (31,4%) diagnosticados sólo de asma y 762 (68,6%) de asma con rinitis. En el periodo evaluado habían fallecido un total de 54 personas (4,9%), 46 mujeres (7,14%) y 8 hombres (1,9%). Las causas de fallecimiento fueron: 22 casos por neoplasias (40,7%), 9 casos de enfermedades del sistema circulatorio (16,6%), 2 casos por enfermedad neurodegenerativa (3,7%), 1 caso por infección (1,8%), 1 caso por asma e insuficiencia respiratoria (1,8%), 1 otras causas (1,8%) y 17 no conocido (31,4%).

Conclusiones: la causa más frecuente de fallecimiento de nuestros pacientes asmáticos fueron las neoplasias. El número de fallecimientos por enfermedades del sistema circulatorio fue bajo, inferior a la población general. Sólo hubo un caso recogido de fallecimiento por crisis de asma.

Palabras clave: mortalidad asma, seguimiento asma, éxitus.

CAUSES OF DEATH AFTER AN AVERAGE FOLLOW-UP OF 14 YEARS IN 1110 PATIENTS WITH ASTHMA (PERINASMA COHORT STUDY)

Abstract

Objective: to study the cause of death in patients diagnosed with asthma in specialized outpatient clinics after an average follow-up of 14 years.

Methods: 1110 patients diagnosed with asthma for the first time in clinics specializing in bronchial asthma were monitored from 1998 to 2016. Patients were contacted by phone. In case of death, cause of death was determined according to the death certificate. These causes were evaluated during the abovementioned time period. The data is expressed as % and a statistical analysis was performed, studying the qualitative differences using the chi-square test as well as standard deviation using the student's t-test.

Results: of all patients studied, 690 (62.2%) were women (average age: 37.8 [17.6]) and 420 (37.8%) were men (average age: 29.5 [13.9]) ($p < 0.01$). 64.6% were atopic, 348 (31.4%) were diagnosed only with asthma and 762 (68.6%) with asthma and rhinitis. During the evaluation period, a total of 54 patients died (4.9%): 46 women (7.14%) and 8 men (1.9%). The causes of death were: 22 cases due to neoplasm (40.7%), 9 cases due to circulatory system disease (16.6%), 2 cases due to neurodegenerative disease (3.7%), 1 case due to infection (1.8%), 1 case due to asthma and respiratory distress (1.8%), 1 case due to other causes (1.8%) and the cause of death was unknown in 17 patients (31.4%).

Conclusions: the most frequent cause of death in our asthmatic patients was neoplasm. The number of deaths due to circulatory system disease was low, below the general population. Only one case of death due to asthma attack was recorded.

Key words: asthma mortality, asthma follow-up, exitus

Recibido: 12.03.2017. Aceptado: 06.02.2018

Francisco Javier Álvarez Gutiérrez.
favieralvarez2008@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El asma es un problema de salud pública que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo¹. Aunque se ha avanzado mucho en los últimos decenios en el tratamiento en los países industrializados, aún hay un número importante de fallecimientos por esta patología. Según datos recientes, se ha estimado que aproximadamente 397.000 personas mueren prematuramente por esta enfermedad cada año en todo el mundo². En cualquier caso, según las estadísticas de salud, la mortalidad ha disminuido de forma significativa en las últimas décadas. Así, según los datos de la *American Lung Association*, el número de fallecimientos debido a asma en el año 2009 fue aproximadamente un 27% menor que el número de fallecimientos en el año 1999³ y, según el anterior estudio más reciente, la mortalidad se habría reducido un 26,7%, en relación al año 1990². En Europa se ha indicado cómo la mortalidad relacionada con esta patología ha disminuido significativamente desde los 6.287 fallecimientos en el año 1985 hasta los 1.164 fallecimientos en el año 2012, con un descenso de aproximadamente el 80%⁴. En cuanto a los factores a largo plazo relacionados con la mortalidad, se han indicado la edad, el nivel de función pulmonar, el grado de reversibilidad en la prueba broncodilatadora, eosinofilia sanguínea y el haber acudido previamente al hospital por exacerbaciones agudas. Tras ajustar por edad el nivel del FEV1%, según el predicho y el asma no alérgica, se asoció con un mayor riesgo de muerte por asma⁵. Otros factores que se han relacionado con la mortalidad son los psicológicos y sociales^{6,7}, así como la educación inadecuada sobre la enfermedad en cuanto a reconocer la gravedad y los factores de riesgo y plantear un apropiado plan de acción cuando el control es deficiente. Este factor, junto a las deficiencias en el diagnóstico y la clasificación de la gravedad y, por tanto, un tratamiento inadecuado, juegan un importante papel en la mayoría de los fallecimientos por asma^{8,9}. En relación a las causas generales de mortalidad en pacientes con asma, existen discrepancias entre los diferentes trabajos publicados. Así, en algunos la causa más frecuente son las enfermedades cardiovasculares¹⁰, mientras que en otros lo son las enfermedades neoplásicas¹¹⁻¹³. Sin embargo, existen pocos estudios que incidan en las causas de mortalidad en pacientes seguidos a largo plazo en consultas especializadas de asma. El objetivo de este trabajo es, por tanto, estudiar las causas de muerte de pacientes diagnosticados de asma en consultas especializadas de neumología tras una media de 14 años de seguimiento, evaluando si estas causas son similares a la población general en este plazo

de tiempo y localización geográfica, así como los factores relacionados con la mortalidad.

METODOLOGÍA

Este trabajo está incluido dentro del estudio PERINASMA, que evalúa una cohorte de pacientes asmáticos y riniticos (3.230 pacientes) seguidos a largo plazo.

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes diagnosticados de asma, según criterios GINA¹ y que fueron estudiados por primera vez en nuestras consultas externas durante los años 1999 a 2004. A todos los pacientes se les realizó estudio funcional espirométrico, estudio de sensibilización alérgica (pricks tests a los alérgenos habituales o análisis de IGE total y específicas), analítica general y radiografía de tórax y, en su caso, nasomentopla.

Se excluyeron a pacientes con EPOC o fumadores de más de 10 paquetes/año, síndromes tusígenos no aclarados o sospecha de asma sin confirmación objetiva.

De los 3.230 pacientes de la cohorte inicial "PERINASMA", según lo indicado, fueron excluidos 1.543 que presentaban sólo rinitis sin asma en la visita inicial y del resto con asma (1.670) se incluyeron finalmente 1.110, que pudieron ser localizados o bien sus familiares. El seguimiento se realizó tras una media de 14 años (1998 - 2016) desde la visita inicial. Se contactó telefónicamente con ellos o con los familiares que convivían en su domicilio. En caso de que constataráramos el fallecimiento del paciente, buscamos la causa de muerte en todos los casos, según los informes de éxitus, que es la única fuente aceptada como confirmación de causa de muerte en este trabajo. Evaluamos estas causas en el plazo temporal referido y las comparamos con las causas recogidas para la población general (fuente de datos: estadísticas de mortalidad por causas en Andalucía. INS Consejería de Economía y Conocimiento)¹⁴.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital.

Análisis Estadístico: los datos se expresaron en % y se realizó análisis estadístico, estudiando las diferencias cualitativas con prueba de chi cuadrado, así como de las medias (DE) mediante t-student para muestras independientes.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de 34,7 (16) años. De la población estudiada, 690 (62,2%) eran mujeres (edad media 37,8 (17,6)) años y 420 (37,8%) hombres (edad media 29,5 (13,9)) años, ($p < 0,01$). Un 66,6% eran atópicos, 348 (31,4%) fueron diagnosticados sólo de asma y 762 (68,6%) de asma con rinitis. En el periodo evaluado habían fallecido un total de 54 personas (4,9%), 46 mujeres (6,6%) y 8 hombres (1,9%). En la tabla 1 se puede ver las diferencias entre la población de fallecidos y los que no. Es de destacar la mayor edad en el caso de los fallecidos, el mayor porcentaje de no atópicos, mayor número de pacientes con el diagnóstico inicial de asma sin rinitis, la edad mayor de comienzo de la enfermedad y peor función

pulmonar. En el caso del sexo (mayor mortalidad en las mujeres) está condicionado por la mayor edad de esta población.

En la tabla 2 se señalan las causas de fallecimiento. Como se puede apreciar, el mayor porcentaje de fallecimientos fue por neoplasias (40,7%), tanto en mujeres (41,3%) como en los hombres (37,3%), mientras que la enfermedad cardiovascular fue la segunda causa más frecuente, pero con un porcentaje bastante inferior (16,7%). En este periodo de tiempo, según los datos de estadística de mortalidad de Andalucía para la provincia de Sevilla (medias de años 1999 y 2014)¹⁴ la causa más frecuente tanto en mujeres, como en hombres fueron las enfermedades del sistema circulatorio (39,5% del total), seguidas de las neoplasias (26% del total).

Tabla 1. Diferencias entre los asmáticos fallecidos o no.

	Fallecidos N= 54	No Fallecidos N=1056	P
Edad	60.3(14.8)	33.4(15.8)	* $p=0.0001$
Sexo H; N= 420 M; N= 690	N=8 (1.9%) N=46(6.6%)	412(98,01%) 644(93.4%)	** $p=0.0001$
Atopia	Si 22.2%	Si 68.59%	** $p=0.0001$
Asma+ Rinitis	42.6%	70%	** $p=0.0001$
Asma	57.4%	30%	
Tabaco Paquetes/año	3(8.6)	1.87(8.4)	NS
Edad comienzo asma	41.1(24.7)	20.3(17.2)	* $p=0.0001$
Edad comienzo rinitis	17.1(23.9)	16.1(15.8)	*NS
Crisis asma/año	2.28(5.7)	1.63(4.7)	*NS
Número ingresos hospitalarios/año	0.04 (0.1)	0.02(0.38)	*NS
FEV1 cc	1520(860)	2620(977)	* $p=0.0001$
FEV1%	81.4(22.03)	97.55(16.9)	* $p=0.0001$
FVC%	91.5(22.9)	103.16(15.7)	* $p=0.0001$
FEV1/FVC	73.16(9.7)	80.06(9.24)	* $p=0.0001$

Valores expresados en medias (DS)

*t student para muestras independientes

*Prueba de Chi cuadrado

Tabla 2. Enfermedad principal causante del fallecimiento.

Causa Fallecimiento	Total N= 54 N (%)
Neoplasias	Total 22 (40.7%)
-Colon	6 (11.4%)
-Páncreas	6 (11.4%)
-Pulmón	2 (3.8%)
-Próstata y Pulmón	1 (1.9%)
-Mesotelioma	1(1.9%)
-Astrocitoma	1(1.9%)
-Glioblastoma	1(1.9%)
-Linfoma No Hodgking	1(1.9%)
-Endometrio	1(1.9%)
-Mama	1(1.9%)
-Metástasis óseas	1(1.9%)
Enfermedades Cardiovasculares	Total 9 (16.7%)
Tromboembolismo Pulmonar	3 (5.7%)
Insuficiencia Cardiaca	2 (3.8%)
Infarto Agudo Miocardio	1(1.9%)
Miocardopatía Senil	1(1.9%)
Hemorragia intracraneal	1(1.9%)
Ictus	1(1.9%)
Neurodegenerativas	Total 2 (3.8%)
Enfermedad Alzheimer	2 (3.8%)
Infección Respiratoria	Total 1 (1.9%)
Crisis asma- Insuficiencia Respiratoria	Total 1 (1.9%)
Otras	Total 2 (3.8%)
Pancreatitis aguda necrotizante	1(1.9%)
Politoxicomania	1(1.9%)
No conocidas	Total 17 (31.5%)

DISCUSIÓN

El presente trabajo evalúa, en una muestra amplia de más de mil pacientes vistos en consultas externas de asma, las causas de mortalidad a largo plazo (media: 14 años). Entre las causas la más frecuentes encontradas de forma muy significativa fueron las neoplasias (más del 40% del total), siendo la enfermedad cardiovascular la segunda, pero con una proporción muy inferior (menos del 17% del total). La originalidad de este estudio está en el tipo de pacientes evaluados (pacientes estudiados en consultas externas, mayoritariamente con asma leve-moderada), el número amplio (más de mil) y el seguimiento prolongado. No existen muchos trabajos similares publicados, dado que la mayoría estudian las causas de muerte en pacientes ingresados. En un trabajo similar al nuestro que evaluó las causas de muerte y los factores relacionados en 1.075 pacientes adultos (reclutados de 1974 a 1990 y seguidos hasta 2011), por

tanto con una media de 25 años de seguimiento, encuentran una ligera mayor proporción de pacientes fallecidos por neoplasias (55 casos) en relación a la enfermedad cardiovascular (54 casos)⁵. Del total de casos fallecidos (261), es llamativo el número importante de pacientes cuya causa fue el status asmático (20 casos), a diferencia de nuestro estudio, en el que se constata sólo un fallecimiento por este motivo. Es posible que algunos de los 17 casos en los que no objetivamos la causa pudieran deberse a esta circunstancia pero, en cualquier caso, la proporción seguiría siendo inferior a este trabajo. En ese mismo estudio se indican como factores asociados a la mortalidad la edad, nivel de FEV1%, reversibilidad en la prueba broncodilatadora, eosinofilia sanguínea y el haber acudido previamente al hospital por agudización. Sin embargo, tras ajustar por edad y nivel de FEV 1%, el asma no alérgica se relacionó con un mayor riesgo de fallecimiento por asma. En nuestro trabajo encontramos resultados similares, siendo la

edad del paciente, edad de comienzo del asma, la afectación funcional y el presentar asma no atópica, los factores más relacionados con la mortalidad. Otros trabajos, como el publicado por De Marco et al.¹¹, que estudia mediante un cuestionario a 6.031 sujetos en un seguimiento a 7 años, encuentra que de los 47 pacientes fallecidos, el 34% fue debido a las neoplasias y en segundo lugar, hasta un 17%, las causas fueron los accidentes, mientras que sólo el 10% fue debido a enfermedades cardiovasculares. Aunque el estudio fue diferente al nuestro (no se evaluaron en consultas externas de asma, sino por cuestionarios), los resultados fueron similares a los que presentamos. Otro estudio, publicado con posterioridad por Camargo et al.¹² evaluó las causas de muerte en 2.671 mujeres (todas enfermeras) en un seguimiento a 5 años, encontrando que de las 87 pacientes fallecidas con asma, hasta el 31% de muertes fue debida a enfermedades neoplásicas, mientras que las enfermedades cardiovasculares fueron la causa en el 22% de los casos (chest, 2008) En otro estudio más reciente realizado en Japón, que investiga de forma retrospectiva a 650 pacientes con asma en consultas hospitalarias, desde enero del 2000 a marzo del 2012, indican también como causa más frecuente de mortalidad la enfermedad neoplásica (57,4% de pacientes con asma y 54,5% de pacientes con ACOS)¹³. En esta serie, los fallecidos por enfermedad cardiovascular fueron un 11,5%, mientras que, como en nuestro estudio, sólo hubo un fallecimiento por ataque de asma.

Se ha indicado como las enfermedades atópicas pueden asociarse a una reducción en el riesgo de presentar cáncer¹⁵, aunque este efecto protector aún no está bien aclarado y son necesarios más estudios. Por otro lado, también se ha indicado cómo el bajo número de fallecimientos por enfermedad cardiovascular puede estar relacionado con el uso de esteroides inhalados de forma habitual en estos pacientes. Así, en el estudio referido anteriormente de Camargo et al.¹² se objetiva como el uso de esteroides inhalados se asocia con una mortalidad significativamente baja por todas las causas y, en concreto, por enfermedad cardiovascular, con OR de 0,58 por todas las causas y OR de 0,35 por enfermedad cardiovascular. En estos pacientes tratados, el riesgo, por el contrario, no fue menor para la enfermedad neoplásica u otras causas.

Por último, en el estudio publicado por Soto Campos et al.¹⁰, que evalúa las causas de muerte en pacientes asmáticos hospitalizados en 13 centros hospitalarios de nuestro país, encuentran que la causa más frecuente de muerte fue la enfermedad cardiovascular (29,3% de los casos), seguida de la enfermedad neoplásica, en el 20,7%.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Una limitación del estudio inherente a los años que pasaron desde la visita inicial son las pérdidas en el seguimiento (560 pacientes no localizados de los 1.670 totales iniciales), aunque este dato no creemos que pueda influir en los resultados globales de causas de mortalidad o crear diferencia entre los grupos, dado que la distribución de causas de muerte entre las pérdidas es de suponer que sea similar y aleatoria. Otra cuestión es el número de pacientes incluidos en el estudio en los que, aunque se constató el fallecimiento, no se pudo objetivar la causa concreta del mismo, a pesar de la búsqueda exhaustiva en los informes de éxitus. Este hecho puede sugerir un sesgo y que, precisamente los que presentan patologías más agudas como causa de la muerte, (por ejemplo, enfermedad cardiovascular o insuficiencia respiratoria aguda) estén “infra recogidos” en relación a aquéllos con mortalidad por patologías crónicas (por ejemplo enfermedad neoplásica), los cuales ingresan habitualmente y fallecen en el hospital. Sin embargo, la diferencia importante entre ambos porcentajes de fallecimientos creemos que no invalida las conclusiones finales en cuanto a la principal causa de fallecimiento, que seguiría siendo la enfermedad neoplásica, ni tampoco el perfil y diferencias entre fallecidos o no.

En definitiva, concluimos que la causa más frecuente de fallecimiento de nuestros pacientes con asma bronquial seguidos en nuestras consultas durante una media de 14 años fueron las neoplasias. El número de fallecimientos por enfermedades del sistema circulatorio fue bajo, inferior a los datos de la población general de la misma zona y plazo temporal. Sólo hubo un caso recogido de fallecimiento por crisis asmática.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA, 2017. www.ginasthma.org.
2. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators *Lancet Respir Med* 2017; 5: 691–706.
3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. CDC Wonder On-line Database, compiled from Compressed Mortality File 1999-2009 Series No. 2O. 2012.

4. EUROSTAT. Europeanshortlist: cause of deathstatistics. http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Glossary:European_shortlist_of_causes_of_death Date lastupdated: April, 2014 Date lastaccessed: June 2, 2014.
5. Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. Long-termmortalityamongadultswithasthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatientswithasthma. *Chest*.2013;143(6):1649–55. doi:10.1378/chest.12 - 2289.
6. Bucknall CE, Slack R, Godley CC et al. Scottish ConfidentialInquiryintoAsthmaDeaths (SCIAD), 1994–6. *Thorax*. 1999; 54: 978–84.
7. Yellowlees PM, Kalucy RS. Psychobiologicalaspects of asthma and theconsequentresearchimplications. *Chest*. 1990; 97: 628–34.
8. Royal College of Physicians. WhyAsthmaStillKills:theNationalReview of AsthmaDeaths (NRAD) ConfidentialEnquiryReport. London: RCP; 2014. www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/why-asthmastill-kills-full-report.pdf.
9. Buist AS. Isasthmamortalityincreasing? Editorial. *Chest*. 1988;93:449–50.
10. Soto Campos JG, Plaza V, Soriano JB et al. Causes of death in asthma, COPD andnon-respiratoryhospitalizedpatients: a multicentricstudy” *BMC Pulmonary Medicine* 2013, 13: 73.
11. De Marco R, Locatelli F, Cazzoletti L et al. Incidence of asthma and mortality in a cohort of youngadults: a 7-year prospectivestudy. *Respir Res* 2005, 6: 95–104.
12. Camargo CA, Barr RG, Chen R et al. Prospectivestudy of inhaledcorticosteroid use, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in asthmaticwomen. *Chest* 2008, 134 (3): 546–551.
13. T. Harada, A. Yamasaki, T. Fukushima et al. Causes of death in patientswithasthma and asthma–chronicobstructivepulmonarydiseaseoverlap síndrome. *International Journal of COPD* 2015: 10 595–602.
14. Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía. Consejería de Economía y Conocimiento. <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/ema/index.htm>, Consultada marzo 2017.
15. Wang H, Diepgen TL. Isatopy a protectiveor a risk factor forcancer? A review of epidemiologicalstudies. *Allergy*. 2005; 60 (9): 1098–1111.