

Estudio comparativo sobre las causas de mortalidad entre personas con trastorno bipolar y una muestra control en Costa Rica entre 1995 y 2005

(Comparative study of mortality causes between subjects with bipolar disorder and a control sample between 1995 and 2005)

Margarita Ramírez-Pacheco, Sophie Ouabbou, María Fernanda Francis-Cartín, Eduardo Fournier-García†

Resumen

Justificación: el trastorno afectivo bipolar afecta entre un 1 % y un 2 % de la población mundial. Se ha descrito que se acompaña de un aumento en la mortalidad por causas tanto violentas como no violentas. Existen pocos estudios en el país acerca de las causas de muerte en esta población. Este estudio tiene como objetivo analizar las causas de muerte de personas con trastorno afectivo bipolar y compararlas con las de controles sanos.

Métodos: de los sujetos con trastorno afectivo bipolar previamente reclutados para estudios genéticos del Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular de la UCR, se seleccionó a las 154 personas que habían fallecido entre 1993 y 2005. Se eligieron 154 controles apareados por sexo, que hubiesen nacido y fallecido en el mismo periodo que el sujeto, con una diferencia no mayor a tres meses. El análisis estadístico consistió en una prueba exacta de Fisher con 1000 simulaciones del valor de p con Monte Carlo.

Resultados: de los 154 sujetos, un 50 % (n=77) fueron mujeres. No hubo diferencia en la causa de muerte entre sexos. Se encontró diferencia significativa en las principales causas de muerte entre casos y controles (p<0,05). Se observó una diferencia significativa en las categorías de “lesiones autoinflingidas” ($\chi^2(1)=11.0$, p<0,05) y “cáncer” ($\chi^2(1)=4.1$, p=0,04). No se documentó diferencia en enfermedad cardiovascular ($\chi^2(1)=0.3$, p=0,61), neumonía ($\chi^2(1)=3.1$, p=0,07) y accidentes ($\chi^2(1)=2.0$, p=0,16).

Conclusión: como se ha documentado en bibliografía internacional, las lesiones autoinflingidas son la causa de muerte de mayor importancia en la población afectada con trastorno afectivo bipolar.

Descriptores: trastorno afectivo bipolar, causa de muerte, mortalidad, certificado de defunción, Costa Rica.

Abstract

Background: Bipolar disorder affects 1% to 2% of the world population. It has been described that it is accompanied by an increase in mortality from both violent and non-violent causes. Few studies have been published in our country about causes of death in this particular population. The objective of our study is to analyze the causes of death of subjects with bipolar disorder and compare them to healthy controls.

Methods: From the pool of subjects with bipolar disorder previously recruited for genetic studies conducted at the Cellular and Molecular Biology Research Centre of the UCR, we recruited the 154 subjects who had died between 1993 and 2005. Controls of the same sex who were born and died

Nombre del departamento: Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular. Universidad de Costa Rica.

Abreviaturas: TAB: trastorno afectivo bipolar.

Conflicto de interés: ningún autor declara tener conflictos de interés.

✉ SOPHIE.OUABBOU@ucr.ac.cr

in the same period as the subject, with a difference no greater than three months, were selected. For the statistical analysis we ran a Fisher's exact test with 1000 simulations of the p-value with Monte Carlo.

Results: Of 154 subjects, 50% (n=77) were women. We found no difference in the cause of death between sexes among the cases. A significant difference in the main causes of death was found between cases and controls ($p < 0.05$). A significant difference was observed in the categories of "self-inflicted lesions" ($\chi^2(1) = 11.0, p < 0.05$) and "cancer" ($\chi^2(1) = 4.1, p = 0.04$). No difference was documented in cardiovascular disease, ($\chi^2(1) = 0.3, p = 0.61$), pneumonia ($\chi^2(1) = 3.1, p = 0.07$) nor accidents ($\chi^2(1) = 2.0, p = 0.16$).

Conclusion: Self-inflicted lesions, as has been documented in international literature, are a cause of death of major importance in the population affected with bipolar disorder.

Keywords: Bipolar disorder, cause of death, mortality, death certificate, Costa Rica.

Fecha recibido: 24 de mayo 2018

Fecha aprobado: 30 de agosto 2018

El trastorno afectivo bipolar (TAB) es una patología crónica que afecta entre un 1 % y un 2 % de la población mundial.¹ Se ha descrito que la tasa de mortalidad en personas con TAB es mayor que en la población general.² El aumento de la mortalidad no se explica únicamente por aumento en la tasa de causas no naturales –como suicidio, accidente u homicidio,^{2,3} sino también por presencia de más enfermedades médicas en personas con trastorno bipolar.⁴ Se encuentran aumentadas todas las causas de mortalidad si se compara la tasa de mortalidad estándar.²

Debido a que su manejo requiere de farmacoterapia por largos periodos, se ha propuesto que las diferencias en las causas médicas pueden ser parcialmente explicadas por efectos farmacológicos adversos. Por ejemplo, cabe preguntarse si el uso de litio hace que haya más insuficiencia renal crónica en bipolares que en la población general.⁵ El temor a los efectos adversos es uno de los motivos de abandono del tratamiento.⁶ La adherencia al tratamiento es medular en el manejo del trastorno bipolar y fallos en ella implican un costo de gran magnitud, ya que aumentan las oscilaciones y exacerbaciones.⁷

Por lo anterior, se decidió explorar si existen diferencias en las causas de mortalidad en una muestra de personas con trastorno afectivo bipolar que murieron entre 1993 y 2005, comparada con una muestra control, apareada por año de nacimiento y de deceso, en Costa Rica.

Métodos

Para el presente estudio, se seleccionaron las personas con TAB que participaron en los estudios genéticos del Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular. Se incluyeron aquellas personas que fallecieron entre 1993 y 2005. Se encontraron 154 casos de los que se revisaron sus certificados de defunción en el Registro Civil y se clasificaron las causas de muerte, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Para la muestra control, se seleccionaron tres personas

al azar que hubiesen nacido y fallecido en las mismas fechas que el caso, con una diferencia no mayor a tres meses. Esto se hizo con la colaboración del Centro Centroamericano de Población de la Universidad de Costa Rica. De esas tres personas por caso, se utilizó de manera prioritaria a la que tuviera el mismo sexo que el sujeto para un total de 154 controles. Se revisaron los certificados de defunción de los controles y se clasificaron sus causas de muerte según la CIE-10.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico R. Se llevó a cabo una prueba exacta de Fisher con 1000 simulaciones del valor de p con Monte Carlo, tomando las 10 primeras causas de muerte, con el fin de aleatorizar los datos, y detectar si el valor observado difiere significativamente del esperado al tomar las muestras aleatorias.

Resultados

En total se contó con 154 personas con TAB, con un promedio de edad de muerte de 63 ($\pm 15,20$) años. De estos, 77 (50,00 %) eran mujeres y 76 (49,35 %) hombres. No se encontró diferencia de la edad de muerte entre sexos ($t = 0,13, p > 0,05$) para los casos ni para los controles. Tampoco se encontró diferencia en la causa de muerte entre sexos de las personas con TAB ($p > 0,05$).

Se encontró que existió una diferencia significativa de las principales causas de muerte entre los casos y los controles ($p < 0,05$, Figura 1).

Las principales causas de muerte que se observan fueron: enfermedades del sistema circulatorio (2), cáncer (3), neumonía (4A), lesiones autoinflingidas (8C) y accidentes (8B). Al comparar entre casos y controles se observó una diferencia significativa en la categoría de "lesiones autoinflingidas" ($\chi^2(1) = 11,00, p < 0,05$) que correspondió a un 7,6 % de las causas de muerte en personas con trastorno bipolar del presente estudio; mientras que no figura

como una de las principales causas de muerte en los controles. De la misma forma existe una diferencia significativa en la categoría de “cáncer” ($\chi^2(1)=4,10$, $p= 0,04$), que correspondió a un 22,80 % de las causas de muerte en controles y solo un 11,70% de las causas de muerte en las personas con TAB.

Por el contrario, para las causas como enfermedad cardiovascular ($\chi^2(1)=0,3$, $p=0,61$), neumonía ($\chi^2(1)=3,10$, $p= 0,07$) y accidentes ($\chi^2(1)= 2,00$, $p= 0,16$), no se documentó una diferencia significativa cuando se realizó la prueba de hipótesis para determinar si diferían los casos de los controles y sujetos en cada enfermedad, de forma individual. Es importante notar que el tamaño de la muestra puede haber limitado el que se encontrara significancia.

Adicionalmente, se comparó el uso de fármacos entre sujetos que tomaban litio o antipsicóticos típicos ($n=124$) y aquellos que no consumían medicamentos ($n=23$). No se documentó diferencia significativa entre las causas de muerte de los casos que tomaban litio y antipsicóticos típicos, con los casos que no consumían medicamentos ($\chi^2(1)= 1,18$, $p= 0,81$).

También se compararon las causas de mortalidad de la muestra con las reportadas por el INEC para la población general, según rangos de edad (Cuadro 1). Se documentó diferencia significativa al comparar muerte por causa infecciosa en los tres grupos etarios con más muertes en personas con trastorno bipolar que en la población general, con un $\chi^2=6,03$ y $p=0,01$ para la población entre 25 y 54 años, un $\chi^2=51,53$ y $p<0,00001$ para los individuos de entre 55 y 64 años y un $\chi^2=244,74$ y $p<0,000001$ para los mayores de 65 años. Del mismo modo, también se documentó diferencia significativa entre las muertes por lesiones autoinfligidas entre los sujetos con trastorno bipolar de nuestra población y la población general, para los grupos de 25 a 54 años ($\chi^2=7,70$, $p=0,005$), 55 a 64 años ($\chi^2=14,87$, $p = 0,0001$) y mayores de 65 años ($\chi^2=6,03$, $p=0,01$). Además, se encontró diferencia significativa en las muertes por cáncer en el grupo etario de 55 a 64 años, donde hubo más fallecimientos por esta causa en la población

general que en personas con trastorno bipolar ($\chi^2=8,97$, $p=0,002$). Por último, se documentó diferencia significativa en las muertes por enfermedad cardiovascular en el grupo de mayores de 65 años, con más muertes por esta causa en los sujetos con trastorno bipolar de nuestro estudio, que en la población general ($\chi^2=41,23$, $p<0,00001$). En todas las otras comparaciones la diferencia fue no significativa ($p<0,05$).

Discusión

En una caracterización de familias costarricenses del Valle Central con alta prevalencia de TAB,⁸ se encontró que las características demográficas como sexo, escolaridad, educación y edad de inicio, eran similares a las descritas acerca de otras poblaciones en la bibliografía internacional y que el trastorno comórbido más frecuente del TAB era el trastorno por uso de sustancias.

Nuestro resultado, según el cual hay más muertes causadas por lesiones autoinfligidas en TAB que en controles, va acorde con lo reportado en la bibliografía mundial. A nivel mundial, se ha documentado que el riesgo de suicidio que confiere el trastorno bipolar supera el de cualquier otro trastorno mental.⁹ Según un estudio prospectivo realizado en Dinamarca, en el cual se siguió en promedio durante 18 años a los sujetos, el riesgo absoluto de cometer suicidio en hombres con TAB es del 7,70 % y del 4,78 % en mujeres, comparado con un riesgo del 0,26 % en la población sin trastornos mentales.¹⁰ También se estima que el riesgo de un intento de suicidio no fatal a lo largo de la vida de una persona con TAB es entre el 30 y el 50 %.¹¹

En general, los trastornos mentales incrementan el riesgo de muerte por accidente. En una cohorte de adultos suecos, entre 2001 y 2008, se encontró que un 26 % de las personas que morían por accidente tenía algún diagnóstico psiquiátrico (contra solo un 9,4 % en la población general).¹² El riesgo relativo de muerte por accidente se veía incrementado al doble o al cuádruple en quienes padecían esquizofrenia, TAB, depresión o trastornos ansiosos, independientemente del abuso de sustancias.¹² El resultado no documenta diferencia en la muerte por accidentes al comparar sujetos afectados contra controles ni al hacerse la comparación con la población general en ningún grupo etario. Al no documentarse significancia, se consideró que sería interesante replicar el estudio con un tamaño de muestra que permitiera mayor poder estadístico, ya que en la bibliografía sí se documenta aumento en las muertes por accidente, y se propone como causa de esto que el aumento de accidentes obedezca en parte a la mayor impulsividad reportada en TAB. También se postula que el aumento de las muertes en accidentes en pacientes con trastornos mentales podría relacionarse con disminución de la atención como efecto secundario de la medicación.^{12,13}

Según Weiner *et al.* (2011), el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares en personas con trastorno bipolar, se ve duplicado respecto a lo que se estima para la población general.¹⁴ También tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que

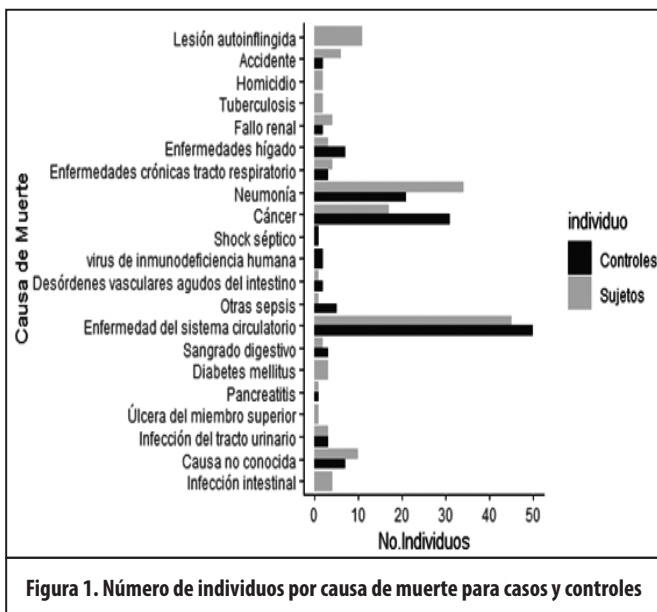


Figura 1. Número de individuos por causa de muerte para casos y controles

las personas con depresión unipolar.¹⁴ Esto se ha confirmado en varios estudios.¹⁴ El litio y el ácido valproico se asocian con aumento de peso; el ácido valproico también se asocia con resistencia a la insulina, y los antipsicóticos de segunda generación se asocian con aumento de peso, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y riesgo aumentado de diabetes *mellitus* tipo 2.¹⁴ Además, hay quienes plantean que las personas con TAB suelen ser más propensas al tabaquismo, a tener hábitos alimentarios menos balanceados y a realizar actividad física con menos frecuencia.¹⁴ Por último, las personas con TAB tienen más factores de riesgo para muerte cardiovascular que la población general, ya que suelen presentar más obesidad, hipertensión y diabetes *mellitus*.¹⁴

En relación con las muertes ocasionadas por enfermedad cardiovascular, al comparar sujetos afectados con controles no se encuentra diferencia estadísticamente significativa. Al hacerse la comparación con la población general, se determina diferencia significativa en la población mayor de 65 años. Al interpretar estos resultados debe tomarse en cuenta, por un lado, la descripción de esta población específica, en la cual no se documenta diferencia, y por aparte, la inferencia que se dificulta por el tamaño de la muestra que es pequeño, lo cual hace que el peso relativo de la enfermedad cardiovascular se vea disminuido.

Se documenta que hubo menos muertes por cáncer en personas con TAB, al compararse los sujetos afectados de nuestro estudio con la población general, y también al hacerse la comparación entre sujetos afectados y controles. Esto concuerda con lo que documentaron Tsuang *et al.* cuando analizaron causas de mortalidad en este tipo de población en Iowa.¹⁵ Existen reportes con resultados contradictorios en la bibliografía acerca de la incidencia de cáncer en personas con trastornos mentales,¹⁶ pero la explicación que se propone es la presencia de un estado inflamatorio crónico.¹⁷ También existen estudios acerca del efecto anticancerígeno del ácido valproico, tratamiento que con frecuencia toman las personas con TAB.¹⁸

Respecto a las muertes por causa infecciosa, al comparar dentro de nuestra población entre casos y controles, no

encontramos diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, esta sí se observó en la comparación entre la población general y los sujetos afectados de nuestra muestra en todos los grupos etarios. En la bibliografía sí se ha documentado un incremento de la mortalidad por enfermedades infecciosas en personas con trastornos psiquiátricos severos.¹⁹

Los resultados de comparaciones entre los datos de este estudio y los del INEC deben interpretarse con cuidado, debido a que el tamaño de la muestra es muy pequeño y por el tipo de reclutamiento, no se pueden considerar representativos de la población nacional con TAB. Además, el tamaño de la muestra de este estudio y del INEC son muy diferentes y hacen que los grupos sean muy desbalanceados.

Otra limitación importante del estudio es que la única fuente de información acerca de los controles proviene del Registro Civil, así que no se tiene información clínica aparte de las causas de muerte documentadas en el certificado de defunción. Esto imposibilita que se haga un análisis que incluya los factores de riesgo a los que estaba sometido cada uno, además es posible que haya controles con trastornos mentales. Esta misma limitante aplica al utilizarse datos de la población general.

Aunque hay limitaciones propias de los certificados de defunción,²⁰ estos siguen siendo un acercamiento válido para conocer las causas de muerte de una población.^{20,21} Sin embargo, hay que tener en cuenta los posibles errores en el llenado del certificado de defunción que son de particular importancia en países en vías de desarrollo.²² También conviene tener presente que no toda lesión autoinfligida tiene como manera de muerte la suicida.

Una inquietud que manifiestan con frecuencia las personas con TAB que participan en los estudios, es si su causa de muerte estará directamente ligada a su trastorno. A su vez, el TAB requiere tratamiento farmacológico prolongado para lograr el control de síntomas. Las personas afectadas también manifiestan temor de que los efectos adversos de los fármacos

Cuadro 1. Comparación de las causas de muerte según el rango de edad entre la población general* y las personas con TAB del estudio						
Rango de edad	25 a 54		55 a 64		65 y más	
	Población general (N=3029)	Sujetos (N=42)	Población general (N=1835)	Sujetos (N=28)	Población general (N=9675)	Sujetos (N=59)
Enfermedades infecciosas	254 (8,4 %)	8 (19,0 %)	90 (4,9 %)	10 (35,7 %)	487 (5,0 %)	30 (50,8 %)
Enfermedad del sistema circulatorio	515 (17,0 %)	17 (40,5 %)	555 (30,2 %)	13 (46,4 %)	555 (5,7 %)	15 (25,4 %)
Cáncer	696 (23,0 %)	5 (11,9 %)	541 (29,5 %)	1 (3,6 %)	2309 (23,9 %)	11 (18,6 %)
Homicidios	194 (6,4 %)	2 (4,8 %)	18 (1,0 %)	0 (0,0 %)	18 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Accidentes	492 (16,2 %)	3 (7,1 %)	106 (5,8 %)	1 (3,6 %)	346 (3,6 %)	2 (3,4 %)
Autolesivas	187 (6,2 %)	7 (16,7 %)	27 (1,5 %)	3 (10,7 %)	20 (0,2 %)	1 (1,7 %)

*Los datos de la población general fueron obtenidos del INEC de datos de causas de muerte por edades de 2005.

estén ligados, a largo plazo, con su causa de muerte. En este sentido nosotros documentamos en esta población específica que no había diferencia significativa entre las causas de muerte entre quienes tomaban litio o antipsicóticos y quienes no los tomaban y que tampoco había aumento en las muertes por enfermedad cardiovascular ni enfermedad infecciosa. Se documentó incluso menos muertes por cáncer que en los controles. En efecto, las muertes violentas por suicidio son más prevalentes en personas con trastorno bipolar que en controles. Los resultados de muertes por lesión autoinfligida y cáncer son acordes con los reportados en la bibliografía. Sin embargo, los estudios en otras poblaciones encuentran mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular en personas con TAB de forma consistente, lo cual no es el caso en esta población específica.

Dada la importancia de responder a este tipo de preguntas en el contexto del país, se recomienda que además de estudios como este, sobre causas de muerte, se hagan estudios sobre esperanza de vida en TAB, con muestras adecuadas para ese efecto.

Agradecimientos: al Registro Civil y al Centro Centroamericano de Poblaciones, por su colaboración.

Referencias

1. Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, *et al*. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions – III. *J Psychiatr Res*. 2017;84:310–7.
2. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015; 131: 417–425
3. Khalsa HMK, Salvatore P, Hennen J, Baethge C, Tohen M, Baldessarini RJ. Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: Predictive factors. *J Affect Disord*. 2008;106:179–84.
4. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv*. 2009;60:147–56.
5. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4:27.
6. Crowe M, Wilson L, Inder M. Patients' reports of the factors influencing medication adherence in bipolar disorder - An integrative review of the literature. *Int J Nurs Stud*. 2011;48:894–903.
7. Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: Results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) Study. *Psychiatry Res*. 2011;190:110–4.
8. Contreras R, Raventós V. Caracterización clínica de familias costarricenses con trastorno afectivo bipolar. *Acta méd costarric*. 2014;56:167–73.
9. Dutta R, Boydell J, Kennedy N, Van Os J, Fearon P, Murray RM. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychological Medicine*. 2007, 37, 839–847.
10. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide following first hospital contact with mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;1058–64.
11. Isometsä E. Suicidal behaviour in mood disorders-Who, When, and Why? *Can J Psychiatry*. 2014;59:120–30.
12. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Mental disorders and risk of accidental death. *Br J Psychiatry*. 2013;203:297–302.
13. Chen VCH, Yang YH, Lee CP, Wong J, Ponton L, Lee Y, *et al*. Risks of road injuries in patients with bipolar disorder and associations with drug treatments: A population-based matched cohort study. *J Affect Disord*. 2018;226:124–31.
14. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23:40–7.
15. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Causes of death in schizophrenia and manic-depression. *Br J Psychiatry*. 1980;136:239–42.
16. Lin G-M, Chen Y-J, Kuo D-J, Jaiteh LES, Wu Y-C, Lo T-S, *et al*. Cancer Incidence in Patients With Schizophrenia or Bipolar Disorder: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan, 1997-2009. *Schizophr Bull*. 2013;39:407–16.
17. Muneer A. Bipolar disorder: Role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investig*. 2016;13:18–33.
18. Brodie SA, Brandes JC. Could valproic acid be an effective anticancer agent? The evidence so far. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14:1097–100.
19. Fekadu A, Medhin G, Kebede D, Alem A, Cleare AJ, Prince M, *et al*. Excess mortality in severe mental illness: 10-Year population-based cohort study rural Ethiopia. *Br J Psychiatry*. 2015;206:289–96.
20. Brooks EG, Reed KD. Principles and pitfalls: A guide to death certification. *Clin Med Res*. 2015;13:74–82.
21. Crespo Alonso S, Tortosa López JM, Castellà García J, Giménez Pérez D, Sos Tena P. El parte judicial de defunción. *Atención Primaria [Internet]*. 2001;28:278–82.
22. Sibai AM. Mortality certification and cause-of-death reporting in developing countries. *Bull World Health Organ*. 2004;82:83.