



EDAD DE INICIO EN EL TRASTORNO BIPOLAR E INFLUENCIA EN EL PRONÓSTICO

Barbeito S.; Fernández M.; Alberich S.; Gutiérrez M.; González Pinto A.

1 Hospital Universitario de Araba (sede Santiago Apóstol).

2 Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERSAM).

sara.barbeitoresa@osakidetza.net

RESUMEN:

Introducción: La edad de inicio en el trastorno bipolar es un tema nuclear en el pronóstico y tratamiento de este trastorno. Dentro de la comunidad científica se diserta acerca de la existencia de dos o tres subgrupos diferenciados de inicio y si esto es suficiente como para influir a la hora de la clasificación de la enfermedad.

Objetivo: Agrupar una muestra representativa según la edad de debut del trastorno y comparar las características clínicas de los subgrupos en función de esta variable.

Método: Se incluyeron 169 pacientes bipolares I tras la firma del consentimiento informado. Fueron evaluados durante 6 años. Se realizó un estudio de los grupos de edad de inicio y se analizaron, antecedentes familiares, intentos de suicidio y síntomas psicóticos entre otros.

Resultados: Encontramos 3 subgrupos de edades de inicio. El primero, tuvo un inicio a los $18,2 \pm 2$ años (34%). El segundo, a los $26,1 \pm 5,5$ años (44%); el tercero inició a los $50,9 \pm 9,1$ años (22%). Existían diferencias significativas del tercer subgrupo con respecto a los otros dos grupos. Los pacientes del primer grupo y del grupo intermedio tuvieron más antecedentes familiares de trastorno bipolar, más síntomas psicóticos e intentos de suicidio y mayor riesgo de historia de consumo de drogas que el grupo de inicio tardío.

Conclusión: Los resultados de este estudio apuntan la existencia de tres subgrupos de edad de inicio de trastorno bipolar aunque pueden agruparse en dos en cuanto a las características familiares, clínicas y pronosticas. Existen resultados diferenciados en el grupo de inicio tardío.

Introducción

Edad de Inicio en el trastorno bipolar

El trastorno bipolar al igual que otros trastornos del espectro de la esquizofrenia es una enfermedad crónica que produce un deterioro en la funcionalidad de los pacientes que la padecen. Por tanto, la edad de inicio (EDI) en estos trastornos afectará al curso y pronóstico de estos pacientes. En la esquizofrenia, autores como Peralta y Cuesta en el 2009 señalan que entre el 20-40% de los afectados por este trastorno muestran síntomas psicóticos a edades anteriores a los 20 años y refieren la edad entre los 20-25 años como el punto de incidencia máxima. La EDI en el trastorno bipolar ha sido ampliamente estudiada debido al posible valor pronóstico de esta variable, y su capacidad para predecir subtipos genéticamente determinados. Además la edad de inicio tiene una gran importancia por las tácticas de intervención precoz que actualmente están siendo llevadas a cabo en todo el sistema sanitario. No obstante, se ha generado una gran controversia sobre que aspectos son determinantes a la hora de clasificar subgrupos en el trastorno bipolar; para algunos autores lo primordial es la edad de inicio como forma de clasificación del trastorno y para otros autores la agrupación de los pacientes debe hacerse en función de las características clínicas. Hasta el momento ningún sistema clasificatorio ha tenido en cuenta la edad de inicio para la agrupación de subtipos clínicos.

EDI: Principales investigaciones al respecto

Debemos indicar que aunque la EDI se ha estudiado en diversos estudios, se disponen de muy pocas investigaciones que realicen una comparación entre los subgrupos y las características clínicas de los mismos. Bellivier y colaboradores (1) realizan un estudio con 211 pacientes bipolares tipo I procedentes de Francia. Este grupo es el primero que concluye que la edad de inicio del trastorno se puede clasificar en 3 subgrupos diferenciados (precoz, intermedio y tardío). Esta investigación tuvo una importante relevancia, y ha dado lugar a varios estudios posteriores que han intentado aclarar los hallazgos realizados por este equipo de investigadores. Posteriormente ellos mismos realizaron una réplica del primer estudio con 368 pacientes bipolares (2) considerándolo como una evidencia nueva para la confirmación de la existencia de estos tres subgrupos de edad de inicio.

Más tarde Moorhead y Young (2003) (3) realizan un estudio con 277 pacientes bipolares y concluyen que los pacientes bipolares tipo I con una edad de inicio de la

enfermedad de más de 50 años pueden pertenecer a un diferente subgrupo etiológico. Además señalan que el grupo sin antecedentes familiares contiene significativamente más sujetos con un primer ingreso por encima de los 50 años.

Nuestro estudio

El estudio que presentamos a continuación aporta información sobre los subgrupos de edad de inicio que encontramos en una muestra representativa de la población bipolar tipo I incluidos a todos los pacientes en tratamiento en la Red de Salud Mental de Álava en el periodo comprendido entre 1994- 1996. El objetivo de este estudio es agrupar a los pacientes bipolares tipo I en función de su edad de inicio, y de las características clínicas estudiadas a lo largo de un seguimiento de 6 años.

¿Cómo se hizo?

Se incluyeron 169 pacientes bipolares tipo I entre 1994- 1996, reclutados en 5 centros extrahospitalarios y un hospital general (98 mujeres, 71 varones; media de edad 46 ± 16). La muestra era representativa de todos los pacientes que se encontraban en tratamiento en el área de la provincia de Álava. El Hospital Santiago Apóstol recibía a todos los pacientes de un área de 310. 000 habitantes y era el único hospital para pacientes agudos del área señalada. Los diagnósticos los realizó un psiquiatra investigador (AGP) utilizando la entrevista semi-estructurada SCID-P para el DSM IV (6). La información clínica se obtuvo tanto de la entrevista como de los registros hospitalarios, del Servicio de Urgencias, de los psiquiatras responsables del tratamiento de los pacientes, y del seguimiento anual de los pacientes y de por lo menos un familiar para conocer su evolución. Los pacientes fueron incluidos tras la firma del consentimiento informado.

Protocolo

Se utilizó un extenso protocolo para recoger las variables clínicas, éste se realizó tanto por contenidos como por manera de aplicación de una forma estructurada y fue extraído de la entrevista diagnóstica SCID-I para el DSM IV (6) en el que se incluían datos sobre el diagnóstico, sexo, consumo de sustancias y de alcohol, y presencia de síntomas psicóticos. Asimismo se recogió información de antecedentes familiares utilizando la entrevista clínica estructurada RDC-FH, que considera datos de familiares tanto de primero como de segundo grado(7). Solo se incluyeron pacientes que tuvieran al menos un familiar para obtener la información. Además se utilizaron los registros psiquiátricos del área y los servicios de urgencias para completar los datos obtenidos.

La EDI fue definida como la edad del primer tratamiento médico por un trastorno afectivo. Los Intentos de suicidio fueron definidos como un acto autodestructivo que se realiza con la intención de acabar con la propia vida. Se incluyeron todos los

intentos de suicidio que fueron lo suficientemente graves como para ser atendidos en el Hospital o por servicios médicos y aquellos que requirieron hospitalización. Se consideraron tanto los intentos violentos como no violentos, pero en su mayoría fueron intoxicaciones por medio de fármacos psicotrópicos.

Los intentos de suicidio se midieron tanto retrospectivamente como prospectivamente a lo largo de 6 años de seguimiento. Lo mismo se tuvo en cuenta para la valoración de los síntomas psicóticos, el abuso de drogas y la historia familiar de trastornos afectivos.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de mezclas (8) de la EDI, siguiendo el método utilizado por Bellivier y su grupo (1,2). En un sistema de pasos, en primer lugar buscamos el número de distribuciones normales de la EDI, que existían en nuestra muestra aplicando técnicas de mezclas univariadas. En un segundo paso, encontramos las probabilidades de que cada paciente perteneciera a cada uno de los grupos con distribución normal encontrados en el primer paso. Los pacientes se incluían en el grupo en el que se ajustaban con una probabilidad más alta (8). Por lo tanto, cada uno de los subgrupos encontrados en el primer paso constituyó un subgrupo de pacientes, y no existían solapamientos entre grupos, es decir, cada paciente solo se incluyó en uno de ellos. Para hacer la clasificación solo se tuvo en cuenta la edad de inicio, y no se consideró ninguna de las características clínicas de los pacientes para la clasificación de los mismos. Para la realización de los análisis utilizamos el software NORMIX (9). Después de esto los pacientes fueron comparados en función de sus características clínicas. Se utilizaron técnicas de regresión logística múltiple para controlar las comparaciones en función de sexo y duración de la enfermedad.

La asunción de que la edad de inicio es una mezcla de diferentes distribuciones normales se examinó teniendo en cuenta las consecuencias de esa decisión, es decir, que existen varios subgrupos de edad de inicio. Se utilizaron dos tests estadísticos para medir si son diferentes con respecto a estas consecuencias. El primero es el test Dip de unimodalidad (10). En este test la hipótesis nula es que solo hay un grupo de edad de inicio, y la hipótesis alternativa es que existe más de un grupo. Los análisis se realizaron con el programa FORTRAN (11). El Segundo test utilizado fue el test Silverman de unimodalidad (4, 12). Para estudiar la hipótesis nula de una única distribución frente a la hipótesis alternativa de varias distribuciones, se estudia la ventana \hat{h}_1 de menor tamaño que produce una única distribución de Gauss. Cuanto mayor es \hat{h}_1 existirán más evidencias frente a la hipótesis nula. La significación de \hat{h}_1 se calculó mediante la estimación bootstrap. Se diseñó un programa SAS IML

(13) para realizar el test de Silverman. Se utilizaron 500 muestras de bootstrap para testar la hipótesis nula.

Resultados encontrados

El análisis de mezclas mostró la existencia de tres grupos de edad de inicio con una distribución normal, (Figura 1; test comparativo de tres frente a dos subgrupos $\chi^2=15,1$, $df=3$, $p=0,002$; cuatro frente a tres, $\chi^2=4,2$, $df=3$, $p=0,2$). Por lo tanto la muestra se clasificó en tres subgrupos (inicio temprano, media \pm DS $18,2\pm 2$ años, 34% de los pacientes; inicio intermedio, $26,1\pm 5,5$ años, 44% de los pacientes; y inicio tardío, $50,9\pm 9,1$ años, 22% de los pacientes). (Figura 2). Los porcentajes de mujeres en los grupos de inicio temprano, intermedio y tardío fueron 55%, 59% y 61% respectivamente. Las diferencias en estos porcentajes no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2=0,39$, $df=2$, $p=0,8$).

Los pacientes de los grupos de inicio temprano e intermedio no fueron significativamente diferentes en ninguna de las variables clínicas estudiadas (Tabla 1). Solo el grupo de inicio tardío fue diferente de los otros dos (Tabla 1).

La existencia de tres formas de edad de inicio encontrada con el análisis de mezclas no alcanza evidencia estadísticamente significativa ni con el test Dip ni con el test Silverman. (Dip=0, 035503, $p>0,05$. Test Silverman: $\hat{h}_1=5,3432387$, $p=0,312$). Por lo tanto no es posible confirmar la hipótesis de que existen tres grupos con una distribución normal de la edad de inicio en el trastorno bipolar tipo I.

Discusión

Encontramos que EDI del trastorno bipolar se distribuye en tres grupos relativamente similares a los que encontró Bellivier y su equipo (1,2). Las edades medias que encontramos en nuestro área (18,2; 26,1; 50,9) son relativamente similares a las descritas por Bellivier tanto en su primer estudio (1) (16,9; 26,9; 46,2) como en el segundo estudio (2) (17,6; 24,6; 39,2). Sin embargo aunque los datos de inicio de edad coinciden en estos dos puntos distintos de Europa, las pruebas estadísticas que estudian las consecuencias de esta asunción no apoyan la existencia de tres grupos con distribución normal en nuestro estudio. Estos resultados coinciden parcialmente con los encontrados por Lin y sus colaboradores (Lin y cols., 2006) (14), que al igual que Bellivier y su equipo hallan tres grupos de edad de inicio en una gran muestra de pacientes bipolares (16,6; 26; 34,7). En este caso dividieron posteriormente la muestra en dos grupos tomando como referencia los 21 años, y encontraron que el grupo menor de 21 tenía mayor riesgo de abuso de drogas y alcohol. Además es importante hacer mención a las pruebas estadísticas utilizadas en los estudios sobre edad de inicio. Los análisis de mezclas asumen que la

edad de inicio de una población se compone de varias submuestras con distribuciones normales. Esta asunción no siempre está justificada en la búsqueda de subtipos biológicos (15,16). Por ello es necesario la comprobación de si esta asunción es correcta o no, algo que con frecuencia no se ha realizado. Aún más, al analizar la edad de inicio en trastornos crónicos como en el caso del trastorno bipolar, es absolutamente necesario controlar los años de duración de la enfermedad al comparar las variables clínicas. Eso es especialmente relevante para variables como los intentos autolíticos, ya que evidentemente los pacientes con menor evolución tienen menos probabilidades de haber realizado intentos de suicidio. En ese sentido los estudios transversales o de seguimiento breve es difícil que detecten intentos de suicidio en pacientes con inicio tardío, lo que puede alterar notablemente los resultados de la investigación. Nuestro estudio ha controlado el tiempo de enfermedad, y ha estudiado a los pacientes a lo largo de seis años de seguimiento para mejorar la calidad de la investigación.

El análisis clínico por subgrupos apoyaría mejor la existencia de dos edades de inicio diferentes. En realidad el grupo de inicio temprano y el intermedio son muy similares en todas las variables estudiadas. Esto mismo ocurría en el estudio de Bellivier (1,2). Sin embargo, el grupo de inicio tardío presenta menos sintomatología psicótica, antecedentes familiares e intentos de suicidio. Nuestros resultados coinciden también con los encontrados por Moorhead y Young (3). En una muestra de 237 pacientes con trastorno bipolar tipo I encontraron que el trastorno bipolar no familiar incluía a más sujetos de más de 50 años (3). No encontramos diferencias a este respecto entre hombres y mujeres, tal y como sucedió en el estudio inglés (3) y a diferencia de lo encontrado en una muestra alemana de pacientes bipolares I. En este estudio realizado con 217 pacientes alemanes encontraron que las mujeres sin antecedentes familiares tenían edades de inicio de enfermedad más tardía, no encontrándose diferencias en los varones (17).

La edad de inicio temprana-intermedia representa un grupo de pacientes más severo que el de inicio tardío. De hecho previamente ya se había descrito que la edad de inicio temprana se asociaba a mayor riesgo de suicidio y más consumo de sustancias (López y cols., 2001) (5) y a la presencia de síntomas psicóticos incongruentes (González-Pinto y cols., 2003) (18).

En conclusión, aunque encontramos la existencia de tres edades diferentes de inicio, no hay evidencias de que se trate de tres subgrupos con distribución normal. Además, todavía es más relevante que no hay diferencias clínicas que apoyen la clasificación en tres subgrupos, sino que parece que sería más adecuado trabajar con dos grupos de edad de inicio, uno temprano e intermedio, y un segundo de inicio

tardío con un inicio situado a final de la década de los 40 o principios de los 50. Este grupo es diferente en cuanto a la clínica (menos síntomas psicóticos, menos historia de consumo de sustancias), al pronóstico (menos intentos de suicidio) y a la etiología (menor carga familiar). Nuestro estudio tiene varias fortalezas y limitaciones. La principal diferencia frente a estudios previos es que el grupo representa a los pacientes bipolares de un área y que tenemos datos de seguimiento prospectivo de las variables clínicas. En cuanto a las limitaciones probablemente hay un grupo importante de pacientes bipolares que no se encuentran en tratamiento psiquiátrico en un período concreto, y que por lo tanto no fueron incluidos en el estudio. Es posible que esos pacientes no tratados sean personas con trastornos más leves, que no estarían representados en la mayoría de los estudios realizados con muestras clínicas. No obstante nuestros datos nos permiten afirmar con suficiente seguridad que la edad de inicio es una variable fundamental con respecto a la clínica y pronóstico del trastorno bipolar, y que dos subgrupos pueden ser mejor que tres.

Recomendaciones

Nos encontramos en una época en la que se están realizando políticas que abogan por el bienestar de la sociedad, impulsando la prevención y el tratamiento precoz de las enfermedades en sus estadios tempranos. El hecho de tener en cuenta la edad de inicio como factor predictor de la evolución del curso de las enfermedades, llevará al tratamiento más específico y enfocado en el refuerzo de todas aquellas cuestiones que se han mostrado importantes en cada grupo de edad. Por tanto, llevará a una mayor especificidad en el tratamiento mejorando así cada factor que se encuentra en mayor medida relacionado con el pronóstico en cada grupo de edad. Por lo que enfatizamos la necesidad de tener en cuenta la edad de inicio como variable clínica fundamental a tener en cuenta por los profesionales a la hora de individualizar y especificar los tratamientos de cada paciente.

Bibliografía

1. Bellivier F, Golmard J-L, Henry C, Leboyer M, Schürhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder (letter). *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 510-512
Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M y cols. Age at onset in bipolar I affective disorder: Further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 999-1001
2. Moorhead SJR, Young AH. Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-

group after 50 years. *J Affect Disord* 2003; 73: 271-277

3. González-Pinto A., Gutiérrez M., Mosquera F., Ballesteros J., López P., Ezcurra J., y cols. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disor* 1998; 50: 41-44.7. 7.
4. López P., Mosquera F., De León J., Gutiérrez M., Ezcurra J., Ramírez F., y cols. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:963-966
5. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. SCID I. Version 2.0 for DSM IV. American Psychiatric Press. 1996.
6. Endicott J, Andreasen NC, Spitzer RL. FH- RDC. Criterios diagnosticos de investigación. Historia familiar. Versión castellana por Humbert MS. Barcelona: Instituto de medicina Psicológica.
7. Gibbons RD. Identifying biological subtypes in psychiatric research. En Gibbons RD, Dysken MW eds. *Statistical and Methodological Advances in Psychiatric Research*. New York, NY: Spectrum Publications Inc., 1983
8. Wolfe JH. PC-NORMIX, Cluster and Pattern Analysis of Normal Mixtures. 1998, available at <http://alumnus.caltech.edu/~wolfe>
9. Hartigan JA, Hartigan PM. The dip test of unimodality. *Annals Stat* 1985; 13:70-84
10. Hartigan PM. Computation of the dip statistic to test for unimodality, algorithm AS 217. *Applied Stat* 1985; 34:320-325
11. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the bootstrap*. New York, NY: Chapman & Hall, 1993.
12. SAS Institute Inc. *SAS/IML User's Guide*, Release 6.03 Edition. Cary: SAS Institute Inc, 1988
13. Lin PI, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, y cols. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006; 163; 2:175-6.
14. Jackson PR, Tucker G.T, Woods HF. Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism-histograms and probit plots. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:647-653
15. Jackson PR, Tucker GT, Woods HF. Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism-hypothesis testing. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:655-662
16. Grigoriou-Serbanescu M, Markus M, Ohlraun S, Propping P, Maier W, Wickramaratne P y cols. Family History Influences Age of Onset in Bipolar I Disorder in Females but not in Males. *Am J of Med Gen.*2005 Part B (Neuropsychiatric Genetics) 133B:6-11
17. González-Pinto A, van Os J, Pérez de Heredia JL, Mosquera F, Aldama A,

Lalaguna B, et al. Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. *Schizophr Res* 2003 61; 2-3:157-62.

18. Peralta y Cuesta M. Esquizofrenia y psicosis relacionadas. En Manual de psiquiatría. Editores Tomás Palomo y Miguel Ángel Jiménez- Arriero. Madrid. 2009.

EDAD DE INICIO EN EL TRASTORNO BIPOLAR E INFLUENCIA EN EL PRONÓSTICO

Barbeito S, Fernández M, Alberich S, Gutiérrez M, González Pinto A

¹Hospital Universitario de Araba (sede Santiago Apóstol)

²Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERSAM).

Introducción

Edad de Inicio en el trastorno bipolar

El trastorno bipolar al igual que otros trastornos del espectro de la esquizofrenia es una enfermedad crónica que produce un deterioro en la funcionalidad de los pacientes que la padecen. Por tanto, la edad de inicio (EDI) en estos trastornos afectará al curso y pronóstico de estos pacientes. En la esquizofrenia, autores como Peralta y Cuesta en el 2009 señalan que entre el 20-40% de los afectados por este trastorno muestran síntomas psicóticos a edades anteriores a los 20 años y refieren la edad entre los 20-25 años como el punto de incidencia máxima. La EDI en el trastorno bipolar ha sido ampliamente estudiada debido al posible valor pronóstico de esta variable, y su capacidad para predecir subtipos genéticamente determinados. Además la edad de inicio tiene una gran importancia por las tácticas de intervención precoz que actualmente están siendo llevadas a cabo en todo el sistema sanitario. No obstante, se ha generado una gran controversia sobre que aspectos son determinantes a la hora de clasificar subgrupos en el trastorno bipolar; para algunos autores lo primordial es la edad de inicio como forma de clasificación del trastorno y para otros autores la agrupación de los pacientes debe hacerse en función de las características clínicas. Hasta el momento ningún sistema clasificatorio ha tenido en cuenta la edad de inicio para la agrupación de subtipos clínicos.

EDI: Principales investigaciones al respecto

Debemos indicar que aunque la EDI se ha estudiado en diversos estudios, se disponen de muy pocas investigaciones que realicen una comparación entre los

subgrupos y las características clínicas de los mismos. Bellivier y colaboradores (1) realizan un estudio con 211 pacientes bipolares tipo I procedentes de Francia. Este grupo es el primero que concluye que la edad de inicio del trastorno se puede clasificar en 3 subgrupos diferenciados (precoz, intermedio y tardío). Esta investigación tuvo una importante relevancia, y ha dado lugar a varios estudios posteriores que han intentado aclarar los hallazgos realizados por este equipo de investigadores. Posteriormente ellos mismos realizaron una réplica del primer estudio con 368 pacientes bipolares (2) considerándolo como una evidencia nueva para la confirmación de la existencia de estos tres subgrupos de edad de inicio.

Más tarde Moorhead y Young (2003) (3) realizan un estudio con 277 pacientes bipolares y concluyen que los pacientes bipolares tipo I con una edad de inicio de la enfermedad de más de 50 años pueden pertenecer a un diferente subgrupo etiológico. Además señalan que el grupo sin antecedentes familiares contiene significativamente más sujetos con un primer ingreso por encima de los 50 años.

Nuestro estudio

El estudio que presentamos a continuación aporta información sobre los subgrupos de edad de inicio que encontramos en una muestra representativa de la población bipolar tipo I incluidos a todos los pacientes en tratamiento en la Red de Salud Mental de Álava en el periodo comprendido entre 1994- 1996. El objetivo de este estudio es agrupar a los pacientes bipolares tipo I en función de su edad de inicio, y de las características clínicas estudiadas a lo largo de un seguimiento de 6 años.

¿Cómo se hizo?

Se incluyeron 169 pacientes bipolares tipo I entre 1994- 1996, reclutados en 5 centros extrahospitalarios y un hospital general (98 mujeres, 71 varones; media de edad 46 ± 16). La muestra era representativa de todos los pacientes que se encontraban en tratamiento en el área de la provincia de Álava. El Hospital Santiago Apóstol recibía a todos los pacientes de un área de 310. 000 habitantes y era el único hospital para pacientes agudos del área señalada. Los diagnósticos los realizó un psiquiatra investigador (AGP) utilizando la entrevista semi-estructurada SCID-P para el DSM IV (6). La información clínica se obtuvo tanto de la entrevista como de los registros hospitalarios, del Servicio de Urgencias, de los psiquiatras responsables del tratamiento de los pacientes, y del seguimiento anual de los pacientes y de por lo menos un familiar para conocer su evolución. Los pacientes fueron incluidos tras la firma del consentimiento informado.

Protocolo

Se utilizó un extenso protocolo para recoger las variables clínicas, éste se realizó tanto por contenidos como por manera de aplicación de una forma estructurada y fue

extraído de la entrevista diagnóstica SCID-I para el DSM IV (6) en el que se incluían datos sobre el diagnóstico, sexo, consumo de sustancias y de alcohol, y presencia de síntomas psicóticos. Asimismo se recogió información de antecedentes familiares utilizando la entrevista clínica estructurada RDC-FH, que considera datos de familiares tanto de primero como de segundo grado(7). Solo se incluyeron pacientes que tuvieran al menos un familiar para obtener la información. Además se utilizaron los registros psiquiátricos del área y los servicios de urgencias para completar los datos obtenidos.

La EDI fue definida como la edad del primer tratamiento médico por un trastorno afectivo. Los Intentos de suicidio fueron definidos como un acto autodestructivo que se realiza con la intención de acabar con la propia vida. Se incluyeron todos los intentos de suicidio que fueron lo suficientemente graves como para ser atendidos en el Hospital o por servicios médicos y aquellos que requirieron hospitalización. Se consideraron tanto los intentos violentos como no violentos, pero en su mayoría fueron intoxicaciones por medio de fármacos psicotrópicos.

Los intentos de suicidio se midieron tanto retrospectivamente como prospectivamente a lo largo de 6 años de seguimiento. Lo mismo se tuvo en cuenta para la valoración de los síntomas psicóticos, el abuso de drogas y la historia familiar de trastornos afectivos.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de mezclas (8) de la EDI, siguiendo el método utilizado por Bellivier y su grupo (1,2). En un sistema de pasos, en primer lugar buscamos el número de distribuciones normales de la EDI, que existían en nuestra muestra aplicando técnicas de mezclas univariadas. En un segundo paso, encontramos las probabilidades de que cada paciente perteneciera a cada uno de los grupos con distribución normal encontrados en el primer paso. Los pacientes se incluían en el grupo en el que se ajustaban con una probabilidad más alta (8). Por lo tanto, cada uno de los subgrupos encontrados en el primer paso constituyó un subgrupo de pacientes, y no existían solapamientos entre grupos, es decir, cada paciente solo se incluyó en uno de ellos. Para hacer la clasificación solo se tuvo en cuenta la edad de inicio, y no se consideró ninguna de las características clínicas de los pacientes para la clasificación de los mismos. Para la realización de los análisis utilizamos el software NORMIX (9). Después de esto los pacientes fueron comparados en función de sus características clínicas. Se utilizaron técnicas de regresión logística múltiple para controlar las comparaciones en función de sexo y duración de la enfermedad.

La asunción de que la edad de inicio es una mezcla de diferentes distribuciones normales se examinó teniendo en cuenta las consecuencias de esa decisión, es decir,

que existen varios subgrupos de edad de inicio. Se utilizaron dos tests estadísticos para medir si son diferentes con respecto a estas consecuencias. El primero es el test Dip de unimodalidad (10). En este test la hipótesis nula es que solo hay un grupo de edad de inicio, y la hipótesis alternativa es que existe más de un grupo. Los análisis se realizaron con el programa FORTRAN (11). El Segundo test utilizado fue el test Silverman de unimodalidad (4, 12). Para estudiar la hipótesis nula de una única distribución frente a la hipótesis alternativa de varias distribuciones, se estudia la ventana \hat{h}_1 de menor tamaño que produce una única distribución de Gauss. Cuanto mayor es \hat{h}_1 existirán más evidencias frente a la hipótesis nula. La significación de \hat{h}_1 se calculó mediante la estimación bootstrap. Se diseñó un programa SAS IML (13) para realizar el test de Silverman. Se utilizaron 500 muestras de bootstrap para testar la hipótesis nula.

Resultados encontrados

El análisis de mezclas mostró la existencia de tres grupos de edad de inicio con una distribución normal, (Figura 1; test comparativo de tres frente a dos subgrupos $\chi^2=15,1$, $df=3$, $p=0,002$; cuatro frente a tres, $\chi^2=4,2$, $df=3$, $p=0,2$). Por lo tanto la muestra se clasificó en tres subgrupos (inicio temprano, media \pm DS $18,2\pm 2$ años, 34% de los pacientes; inicio intermedio, $26,1\pm 5,5$ años, 44% de los pacientes; y inicio tardío, $50,9\pm 9,1$ años, 22% de los pacientes). (Figura 2). Los porcentajes de mujeres en los grupos de inicio temprano, intermedio y tardío fueron 55%, 59% y 61% respectivamente. Las diferencias en estos porcentajes no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2=0,39$, $df=2$, $p=0,8$).

Los pacientes de los grupos de inicio temprano e intermedio no fueron significativamente diferentes en ninguna de las variables clínicas estudiadas (Tabla 1). Solo el grupo de inicio tardío fue diferente de los otros dos (Tabla 1).

La existencia de tres formas de edad de inicio encontrada con el análisis de mezclas no alcanza evidencia estadísticamente significativa ni con el test Dip ni con el test Silverman. (Dip=0, 035503, $p>0,05$. Test Silverman: $\hat{h}_1=5,3432387$, $p=0,312$). Por lo tanto no es posible confirmar la hipótesis de que existen tres grupos con una distribución normal de la edad de inicio en el trastorno bipolar tipo I.

Discusión

Encontramos que EDI del trastorno bipolar se distribuye en tres grupos relativamente similares a los que encontró Bellivier y su equipo (1,2). Las edades medias que encontramos en nuestro área (18,2; 26,1; 50, 9) son relativamente similares a las descritas por Bellivier tanto en su primer estudio (1) (16,9; 26,9;

46,2) como en el segundo estudio (2) (17,6; 24,6; 39, 2). Sin embargo aunque los datos de inicio de edad coinciden en estos dos puntos distintos de Europa, las pruebas estadísticas que estudian las consecuencias de esta asunción no apoyan la existencia de tres grupos con distribución normal en nuestro estudio. Estos resultados coinciden parcialmente con los encontrados por Lin y sus colaboradores (Lin y cols., 2006) (14), que al igual que Bellivier y su equipo hallan tres grupos de edad de inicio en una gran muestra de pacientes bipolares (16,6; 26; 34,7). En este caso dividieron posteriormente la muestra en dos grupos tomando como referencia los 21 años, y encontraron que el grupo menor de 21 tenía mayor riesgo de abuso de drogas y alcohol. Además es importante hacer mención a las pruebas estadísticas utilizadas en los estudios sobre edad de inicio. Los análisis de mezclas asumen que la edad de inicio de una población se compone de varias submuestras con distribuciones normales. Esta asunción no siempre está justificada en la búsqueda de subtipos biológicos (15,16). Por ello es necesario la comprobación de si esta asunción es correcta o no, algo que con frecuencia no se ha realizado. Aún más, al analizar la edad de inicio en trastornos crónicos como en el caso del trastorno bipolar, es absolutamente necesario controlar los años de duración de la enfermedad al comparar las variables clínicas. Eso es especialmente relevante para variables como los intentos autolíticos, ya que evidentemente los pacientes con menor evolución tienen menos probabilidades de haber realizado intentos de suicidio. En ese sentido los estudios transversales o de seguimiento breve es difícil que detecten intentos de suicidio en pacientes con inicio tardío, lo que puede alterar notablemente los resultados de la investigación. Nuestro estudio ha controlado el tiempo de enfermedad, y ha estudiado a los pacientes a lo largo de seis años de seguimiento para mejorar la calidad de la investigación.

El análisis clínico por subgrupos apoyaría mejor la existencia de dos edades de inicio diferentes. En realidad el grupo de inicio temprano y el intermedio son muy similares en todas las variables estudiadas. Esto mismo ocurría en el estudio de Bellivier (1,2). Sin embargo, el grupo de inicio tardío presenta menos sintomatología psicótica, antecedentes familiares e intentos de suicidio. Nuestros resultados coinciden también con los encontrados por Moorhead y Young (3). En una muestra de 237 pacientes con trastorno bipolar tipo I encontraron que el trastorno bipolar no familiar incluía a más sujetos de más de 50 años (3). No encontramos diferencias a este respecto entre hombres y mujeres, tal y como sucedió en el estudio inglés (3) y a diferencia de lo encontrado en una muestra alemana de pacientes bipolares I. En este estudio realizado con 217 pacientes alemanes encontraron que las mujeres sin

antecedentes familiares tenían edades de inicio de enfermedad más tardía, no encontrándose diferencias en los varones (17).

La edad de inicio temprana-intermedia representa un grupo de pacientes más severo que el de inicio tardío. De hecho previamente ya se había descrito que la edad de inicio temprana se asociaba a mayor riesgo de suicidio y más consumo de sustancias (López y cols., 2001) (5) y a la presencia de síntomas psicóticos incongruentes (González-Pinto y cols., 2003) (18).

En conclusión, aunque encontramos la existencia de tres edades diferentes de inicio, no hay evidencias de que se trate de tres subgrupos con distribución normal. Además, todavía es más relevante que no hay diferencias clínicas que apoyen la clasificación en tres subgrupos, sino que parece que sería más adecuado trabajar con dos grupos de edad de inicio, uno temprano e intermedio, y un segundo de inicio tardío con un inicio situado a final de la década de los 40 o principios de los 50. Este grupo es diferente en cuanto a la clínica (menos síntomas psicóticos, menos historia de consumo de sustancias), al pronóstico (menos intentos de suicidio) y a la etiología (menor carga familiar). Nuestro estudio tiene varias fortalezas y limitaciones. La principal diferencia frente a estudios previos es que el grupo representa a los pacientes bipolares de un área y que tenemos datos de seguimiento prospectivo de las variables clínicas. En cuanto a las limitaciones probablemente hay un grupo importante de pacientes bipolares que no se encuentran en tratamiento psiquiátrico en un período concreto, y que por lo tanto no fueron incluidos en el estudio. Es posible que esos pacientes no tratados sean personas con trastornos más leves, que no estarían representados en la mayoría de los estudios realizados con muestras clínicas. No obstante nuestros datos nos permiten afirmar con suficiente seguridad que la edad de inicio es una variable fundamental con respecto a la clínica y pronóstico del trastorno bipolar, y que dos subgrupos pueden ser mejor que tres.

Recomendaciones

Nos encontramos en una época en la que se están realizando políticas que abogan por el bienestar de la sociedad, impulsando la prevención y el tratamiento precoz de las enfermedades en sus estadios tempranos. El hecho de tener en cuenta la edad de inicio como factor predictor de la evolución del curso de las enfermedades, llevará al tratamiento más específico y enfocado en el refuerzo de todas aquellas cuestiones que se han mostrado importantes en cada grupo de edad. Por tanto, llevará a una mayor especificidad en el tratamiento mejorando así cada factor que se encuentra en mayor medida relacionado con el pronóstico en cada grupo de edad. Por lo que enfatizamos la necesidad de tener en cuenta la edad de inicio como variable clínica

fundamental a tener en cuenta por los profesionales a la hora de individualizar y especificar los tratamientos de cada paciente.

Bibliografía

18. Bellivier F, Golmard J-L, Henry C, Leboyer M, Schürhoff F. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder (letter). *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 510-512
- Bellivier F, Golmard J-L, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M y cols. Age at onset in bipolar I affective disorder: Further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 999-1001
19. Moorhead SJR, Young AH. Evidence for a late onset bipolar-I disorder subgroup after 50 years. *J Affect Disord* 2003; 73: 271-277
20. González-Pinto A., Gutiérrez M., Mosquera F., Ballesteros J., López P., Ezcurra J., y cols. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998; 50: 41-44.7. 7.
21. López P., Mosquera F., De León J., Gutiérrez M., Ezcurra J., Ramírez F., y cols. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:963-966
22. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. SCID I. Version 2.0 for DSM IV. American Psychiatric Press. 1996.
23. Endicott J, Andreasen NC, Spitzer RL. FH- RDC. Criterios diagnosticos de investigación. Historia familiar. Versión castellana por Humbert MS. Barcelona: Instituto de medicina Psicológica.
24. Gibbons RD. Identifying biological subtypes in psychiatric research. En Gibbons RD, Dysken MW eds. *Statistical and Methodological Advances in Psychiatric Research*. New York, NY: Spectrum Publications Inc., 1983
25. Wolfe JH. PC-NORMIX, Cluster and Pattern Analysis of Normal Mixtures. 1998, available at <http://alumnus.caltech.edu/~wolfe>
26. Hartigan JA, Hartigan PM. The dip test of unimodality. *Annals Stat* 1985; 13:70-84
27. Hartigan PM. Computation of the dip statistic to test for unimodality, algorithm AS 217. *Applied Stat* 1985; 34:320-325
28. Efron B, Tibshirani RJ. *An Introduction to the bootstrap*. New York, NY: Chapman & Hall, 1993.
29. SAS Institute Inc. *SAS/IML User's Guide*, Release 6.03 Edition. Cary: SAS Institute Inc, 1988
30. Lin PI, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, y cols. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006; 163; 2:175-6.

31. Jackson PR, Tucker G.T, Woods HF. Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism-histograms and probit plots. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:647-653
32. Jackson PR, Tucker GT, Woods HF. Testing for bimodality in frequency distributions of data suggesting polymorphisms of drug metabolism-hypothesis testing. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:655-662
33. Grigoriu-Serbanescu M, Markus M, Ohlraun S, Propping P, Maier W, Wickramaratne P y cols. Family History Influences Age of Onset in Bipolar I Disorder in Females but not in Males. *Am J of Med Gen.*2005 Part B (Neuropsychiatric Genetics) 133B:6-11
34. González-Pinto A, van Os J, Pérez de Heredia JL, Mosquera F, Aldama A, Lalaguna B, et al. Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. *Schizophr Res* 2003 61; 2-3:157-62.
18. Peralta y Cuesta M. Esquizofrenia y psicosis relacionadas. En *Manual de psiquiatría*. Editores Tomás Palomo y Miguel Ángel Jiménez- Arriero. Madrid. 2009.

Tabla 1. Comparación de subgrupos obtenidos de un análisis de mezcla normal de la edad de comienzo en 169 pacientes bipolares.

Grupo (N)	Al menos 1 intento de suicidio (%) ^{a,f,h}	Historial de consumo de drogas ^{b,f} , (%)	Síntomas Psicóticos		Ratio de predisposición genética ^{e,g} Media ±SD
			durante episodios de humor ^{c,f} (%)	Historial familiar de trastornos del humor ^d (%)	
(1) Comienzo temprano (67)	45	15	87	60	7,6±13,8
(2) Comienzo intermedio (66)	36	12	88	53	5,6±8,7
(3) Comienzo tardío (36)	19	0	64	39	3,7±6,3

^a Comienzo temprano vs intermedio, $\chi^2=0,89$, $df=1$, $p=0,3$. Combinado comienzo temprano e intermedio vs. comienzo tardío, OR=2.8, CI=[1,1,6,9].

^b Inicio temprano vs intermedio, $\chi^2=0,11$, $df=1$, $p=0,7$. Combinado comienzo temprano e intermedio vs. comienzo tardío, OR=11,0, CI=[1,7,+INF].

^c Comienzo temprano vs intermedio, $\chi^2=0,005$, $df=1$, $p=0,9$. Combinado comienzo temprano e intermedio vs. comienzo tardío, OR=5.4, CI=[2,1,13,9].

^d Comienzo temprano vs intermedio, $\chi^2=0,6$, $df=1$, $p=0,4$. Combinado comienzo temprano e intermedio vs. comienzo tardío, OR=2,0, $\chi^2=3,5$, $df=1$, $p=0,06$.

^e Comienzo temprano vs intermedio, Mann-Whitney $p=0,4$. Combinado comienzo temprano e intermedio vs. comienzo tardío, Mann-Whitney $p=0,05$.

^f P-valores y ORs ajustando por sexo y duración de la enfermedad.

^g Ratio de predisposición genética=Número de familiares con trastorno del humor dividido por el número de familiares conocidos y multiplicado por 100.

^h Los datos de suicidio fueron recogidos durante 6 años adicionales, lo cual asegura un periodo de seguimiento de al menos 6 años desde el comienzo en todos los pacientes.

SD = Desviación Estándar; df = Grados de Libertad; OR = Odds Ratio; CI = Intervalo de confianza

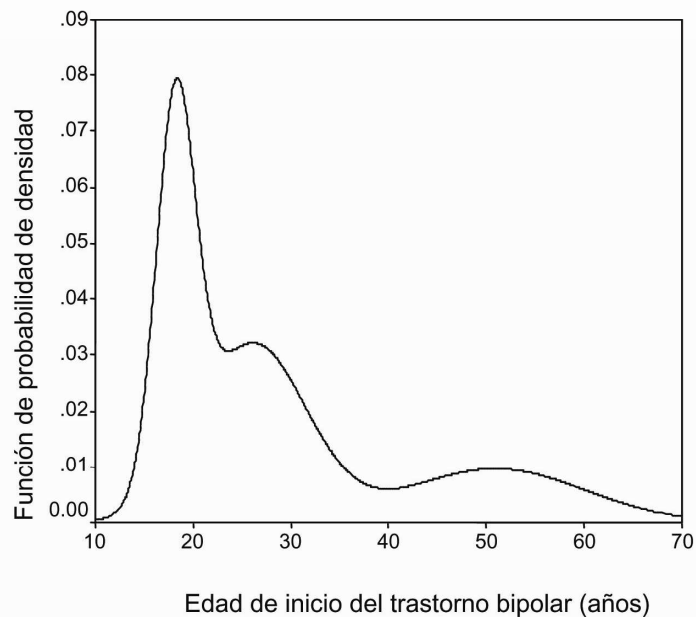


Figura 1. Probabilidad de distribución de la Edad de inicio de los pacientes bipolares, bajo la presunción de que la Edad de inicio tiene una distribución normal mixta. El gráfico sugiere que la Edad de inicio se distribuye de acuerdo a 3 modelos. Sin embargo, los test estadísticos encuentran que no hay evidencia de la existencia de más de un modelo, y no se da apoyo a esta asunción y, por lo tanto, a la distribución.

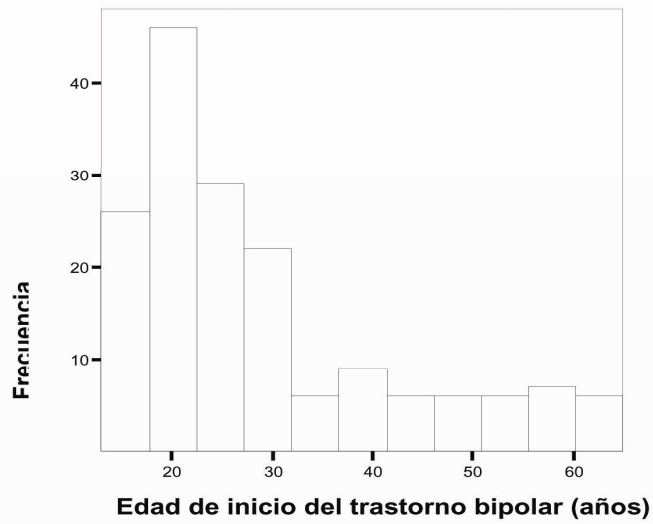


Figura 2. Histograma de frecuencias para Edad de inicio de los 169 pacientes bipolares.