

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**Edad Paterna Avanzada como Factor Asociado a Trastorno Bipolar  
en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de  
Cajamarca.**

**Tesis para optar el Título de Médico Cirujano**

**AUTOR:**

**Jéssica Nimboma Casanova**

**ASESOR:**

**Dr. Dante Cabos Yépez**

**Trujillo – Perú**

**2016**

**DEDICATORIA:**

A Dios quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mis padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor y confianza en todo momento.

A mis hermanos por estar siempre presentes, acompañándome para poderme realizar.

### **AGRADECIMIENTO:**

A Dios por bendecirme para hacer realidad este sueño anhelado.

A mis distinguidos docentes, que con nobleza y entusiasmo, impartieron su conocimiento a lo largo de mi carrera.

A mis padres fuente de amor inagotable, por su apoyo para poder hacer realidad mis metas.

A mis hermanos y sobrinos por ser parte importante de mi vida y representar la unidad familiar.

A Shayr, mi hijo por siempre, por su comprensión y amor.

A Enrique, por su apoyo y fuerza en todo momento.

## INDICE

PAGINAS PRELIMINARES

PORTADA

PAGINA DE DEDICATORIA

PAGINA DE AGRADECIMIENTO

ÍNDICE.....	4
RESUMEN .....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCION.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	22
DISCUSION.....	28
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	33
Anexos:.....	38

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la edad paterna avanzada es factor asociado para trastorno bipolar en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, retrospectivo de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 136 pacientes adultos con; las cuales fueron divididas en 2 grupos: con trastorno bipolar o sin él; se calculó el odds ratio y la prueba chi cuadrado.

**Resultados:** No se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables edad, genero ni procedencia entre los pacientes con trastorno bipolar o sin él. La frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con trastorno bipolar fue de 20%. La frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes sin trastorno bipolar fue de 9%. La edad paterna avanzada es factor asociado para trastorno bipolar con un odds ratio de 2.67 el cual fue significativo ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** La edad paterna avanzad es factor asociado para trastorno bipolar en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

**Palabras Clave:** *Edad paterna avanzada, factor asociado, trastorno bipolar.*

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine whether the advanced paternal age associated factor for bipolar disorder in patients attended at the Regional Teaching Hospital of Cajamarca.

**Material and Methods:** An observational, retrospective, case-control study was conducted. The study population consisted of 136 adult patients with; Which were divided into 2 groups: with or without bipolar disorder; The odds ratio and chi-square test were calculated.

**Results:** There were no significant differences regarding the variables age, gender or origin among patients with or without bipolar disorder. The frequency of advanced paternal age in patients with bipolar disorder was 20%. The frequency of advanced paternal age in patients without bipolar disorder was 9%. Advanced paternal age is a associated factor for bipolar disorder with an odds ratio of 2.67 which was significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** The advanced paternal age associated factor for bipolar disorder in patients attended at the Regional Teaching Hospital of Cajamarca.

**Keywords:** Advanced paternal age, associated factor, bipolar disorder

## **I. INTRODUCCION**

### **1.1 Marco teórico:**

El Trastorno Bipolar (TB) es una alteración de los mecanismos que regulan el estado del ánimo y se caracteriza por alternar la ocurrencia de episodios maníacos, hipomaníacos, depresivos y estados mixtos. La prevalencia en la población general alcanza el 4.4% si se incluyen las formas más leves y puede llegar hasta el 6.5% si se incluyen las formas atípicas<sup>1,2</sup>.

En Europa la tasa de prevalencia anual del TB tipo I o/y tipo II ascendía al 1,1% mientras que la incidencia acumulativa a lo largo de la vida fue ligeramente más alta (el 1,5-2%) y del 6% cuando se consideró todo el espectro bipolar y no solo las formas clínicas; estas estimaciones dependen de los cambios en los criterios diagnósticos a lo largo del tiempo y de la zona geográfica de donde es extraída la muestra<sup>3,4</sup>.

El TB puede afectar tanto a personas muy jóvenes como a muy mayores, aunque la edad de inicio más frecuente suele ser la adolescencia tardía o la adultez temprana. La mitad de los pacientes suelen tener el primer episodio antes de los 25 años y existe una relación directamente proporcional entre la edad media de inicio y la gravedad del subtipo de TB: 18,4 años para el TB tipo I, 20 años para el TB tipo II y 21,9 años para las formas subclínicas del espectro bipolar<sup>5,6,7</sup>.

Recientemente se ha ido produciendo un desplazamiento progresivo desde las alteraciones de cada uno de los sistemas de neurotransmisores por separado (noradrenalina, dopamina, y serotonina) hacia el estudio de sistemas neuroconductuales más complejos<sup>8,9,10</sup>.

En los estudios sobre el curso del TB se llega a la conclusión de que este trastorno tiende a presentar una evolución crónica y recurrente. Además, en los pacientes que presentan un patrón recurrente de episodios el periodo de eutimia suele acortarse, lo que sugiere una mayor frecuencia de episodios<sup>11,12</sup>.

La gravedad de los síntomas maníacos y depresivos así como de las tentativas suicidas es mayor que en cualquier otro trastorno afectivo y el deterioro se relaciona más con los episodios depresivos que con los episodios de manía. Solo el 40% de los pacientes consigue un control significativo de sus síntomas mediante el tratamiento farmacológico<sup>13,14</sup>.

El paciente experimenta profundas consecuencias interpersonales, tales como la pérdida de empleo, los conflictos familiares y la separación matrimonial. Otros factores que han sido asociados al mal pronóstico en el TB tipo I han sido el pobre funcionamiento social previo, tener un diagnóstico comórbido de abuso o dependencia de drogas, actual o pasado, la duración del ingreso y la polaridad depresiva o mixta<sup>15,16</sup>.

En el DSM-5 en el enfoque diagnóstico de esta entidad; se contempla la inclusión del especificador «con síntomas mixtos» para los episodios depresivos de la depresión mayor unipolar recurrente; permite el diagnóstico de depresión unipolar con síntomas hipomaníacos subsindrómicos. Así mismo para el diagnóstico de manía o de hipomanía se incluye el criterio de «aumento de la energía o de la actividad orientada a objetivos respecto a lo habitual en el sujeto<sup>17</sup>.

El hombre y la mujer han retrasado la edad reproductiva. En los últimos años, por ejemplo en Estados Unidos, se ha incrementado en 40% la proporción de



hombres mayores de 35 años que procrean por primera vez. La disminución progresiva de la fertilidad es bien conocida en la mujer, pero en el hombre aún hay controversia al respecto, aunque, en general, la mayor parte de los estudios describe esta disminución después de los 40 años<sup>18,19,20</sup>.

Para la evaluación espermática se miden, principalmente, los parámetros de movilidad, morfología y concentración. En la comparación de los parámetros seminales de hombres de 30 años con los de 50 se ha encontrado, incluso, 22% de disminución del volumen y reducción incluso de 0.5% por cada año de aumento de edad. También se ha descrito de 3 a 37% de descenso en la motilidad y de 4 a 18% en la concentración espermática<sup>21,22</sup>.

Está reportado que esta alteración se inicia después de los 35 años. La bibliografía también muestra que la morfología normal disminuye en 0.9% por cada año de vida, por lo que hay un descenso de 18% en las formas normales en hombres de 50 años comparados con los de 30<sup>23,24</sup>.

La producción diaria de espermatozoides permanece relativamente constante con la edad, aunque la movilidad de los espermatozoides y el volumen de eyaculado disminuyen dramáticamente. La habilidad de los espermatozoides de proteger su carga genética de la exposición a injurias, también disminuye con la edad. Sin embargo, los efectos individuales de estos cambios en la fertilidad son difíciles de evaluar debido a otras variables como la disfunción eréctil, disminución en la frecuencia de relaciones sexuales y la edad de la pareja<sup>25,26,27</sup>.

Aun después de una fecundación exitosa, la edad paterna puede estar ligada a otros problemas en el embarazo. Los abortos espontáneos son dos veces más comunes en las parejas de hombres mayores de 50 años en comparación con

hombres de 20 años. Igualmente, los nacimientos pre termino (menos de 32 semanas) y la incidencia de muerte fetal son dos veces más frecuentes<sup>28,29</sup>.

Ciertas alteraciones genéticas ocurren más frecuentemente en la carga genética de los espermatozoides de edad paterna avanzada tales como anomalías cromosómicas de los espermatozoides, inestabilidad genómica y mutaciones de genes únicos. La fragmentación cromosómica también aumenta con la edad<sup>30,31</sup>.

El cambio más profundo con la edad avanzada es el aumento impresionante en mutaciones genéticas únicas. Es este defecto en el control de la calidad de los espermatozoides que ha contribuido a la persistencia de una serie de enfermedades no tan frecuente pero debilitantes<sup>32,33</sup>.

## **1.2 Antecedentes:**

Frans E, et al (Suecia, 2012); desarrollaron un estudio con el objetivo de precisar la influencia de la edad paterna en relación con la aparición de trastorno bipolar por medio de un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 7,328,100 pacientes de los cuales presentaron trastorno bipolar 13,428 de ellos observando que la frecuencia de pacientes con edad mayor de 40 años fue de 17% en el grupo de casos y solo 13% en el grupo de controles; diferencia que resulto significativa (OR=2.63; IC 95%, 1.19-5.81;  $p<0.05$ )<sup>34</sup>.

Grigoriu M, et al (Rumania, 2012); desarrollaron una investigación con el objetivo de precisar la influencia de la edad paterna avanzada en relación con la aparición de trastorno bipolar, por medio de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 564 pacientes; observando que la edad paterna mayor a 35 años condiciono un riesgo significativo de trastorno

bipolar tanto en varones; (OR=1.86;  $p<0.05$ ); como en mujeres (OR=2.24;  $p<0.05$ )<sup>35</sup>.

Brown A, et al (Norteamérica, 2014), desarrollaron un estudio con el objetivo de caracterizar la influencia de la edad paterna en relación con el riesgo de desarrollar trastorno bipolar, por medio de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 94 pacientes con trastorno bipolar y 746 controles sanos; observando que la frecuencia de edad paterna mayor a 40 años fue de 7% en el grupo de casos y de solo 3% en el grupo de controles; diferencia que resulto significativa ( $p<0.05$ )<sup>36</sup>.

Chudal R, et al (Finlandia, 2014); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la influencia de la edad paterna respecto al riesgo de desarrollar trastorno bipolar, por medio de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 1861 casos con enfermedad bipolar y 3643 controles sanos; observando que la edad paterna al momento de la concepción mayor a 45 años condiciona un riesgo significativo de trastorno bipolar [OR = 2.84, IC 95% 1.32-6.12;  $p < 0.05$ ]; en comparación con el grupo etareo de 30 a 35 años<sup>37</sup>.

D'Onofrio B, et al (Norteamérica, 2014); desarrollaron una investigación con el objetivo de identificar la influencia de la edad paterna en relación con el riesgo de desarrollar patología psiquiátrica durante la infancia y adolescencia; por medio de un estudio de cohortes retrospectivas en el que se incluyeron a 2,615,081 pacientes; observando que la frecuencia de trastorno bipolar fue significativamente más elevado en el grupo de pacientes con edad paterna mayor de 45 años (RR = 24.70; IC 95% 12.12-50.31;  $p<0.05$ )<sup>38</sup>.

### **1.3 Justificación:**

Considerando que el Trastorno Bipolar es un motivo de consulta frecuente en la consulta psiquiátrica y que afecta la calidad de vida del individuo en distintos ámbitos, produciendo en ocasiones discapacidad social, laboral, familiar e incluso un componente de morbilidad no despreciable, siendo una patología cuya historia natural se desenvuelve como una enfermedad crónica con episodios de descompensación aguda; resulta conveniente caracterizar de manera continua aquellos factores medioambientales que incrementan el riesgo de su aparición; considerando que existe evidencia reciente de asociación entre la edad paterna avanzada al momento de la concepción del individuo y el desarrollo ulterior de un grupo de trastornos psiquiátricos, creemos conveniente precisar la significancia de esta asociación en nuestra realidad poblacional toda vez que la edad paterna es una condición sobre la cual puede intervenir por medio de estrategias de planificación familiar; tomando en cuenta que no hemos identificado estudios similares en nuestro medio es que nos planteamos la siguiente investigación:

### **1.4 Formulación del Problema Científico:**

¿Es la edad paterna avanzada factor asociado a Trastorno Bipolar en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca?

### **1.5 Hipótesis**

#### **Nula:**

La edad paterna avanzada no es factor asociado para Trastorno Bipolar en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

**Alterna:**

La edad paterna avanzada es factor asociado para Trastorno Bipolar en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

**1.6 Objetivos**

**General:**

Determinar si la edad paterna avanzada es factor asociado para Trastorno Bipolar en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

**Específicos:**

Determinar la frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con trastorno bipolar y sin él.

Comparar las frecuencias de edad paterna avanzada entre los pacientes con trastorno bipolar o sin él

Comparar edad, género y procedencia entre los pacientes con trastorno bipolar o sin el

**II. MATERIAL Y MÉTODOS**

**2.1 Población de estudio**

**Población Universo:**

Pacientes atendidos por Consultorios Externos de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo entre 2013 y 2016.

**Población de Estudio:**

Pacientes atendidos por Consultorios Externos de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo entre 2013 y 2016 que cumplieron con los criterios de selección.

**2.2 Criterios de selección:**

- **Criterios de Inclusión**

**Casos:**

Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, con edades entre 15 y 60 años, de ambos sexos, en quienes se haya aplicado la valoración clínica correspondiente para definir las variables en estudio.

**Controles:**

Pacientes sin diagnóstico de trastorno bipolar, con edades entre 15 y 60 años, de ambos sexos, en quienes se haya aplicado la valoración clínica correspondiente para definir las variables en estudio.

- **Criterios de Exclusión**

Pacientes con diagnóstico de retraso mental o autismo.

Pacientes con edad mayor de 60 años.

Pacientes con diagnóstico de demencia.

Pacientes con secuela de enfermedad neurológica o con encefalopatía hepática, urémica, metabólica.

### 2.3 Muestra:

- **Unidad de Análisis:**

Estuvo constituido por cada paciente atendido por Consultorios Externos de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo entre 2013 y 2016 que cumplieron con los criterios de selección.

- **Unidad de Muestreo:**

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente atendido por Consultorios Externos de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo entre 2013 y 2016 que cumplieron con los criterios de selección.

- **Tamaño muestral:**

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio<sup>39</sup>:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$p_1$  = Proporción de casos expuestos al factor de riesgo.

$p_2$  = Proporción de controles expuestos al factor de riesgo

$r$  = Razón de número de controles por caso

$n$  = Número de casos

$d$  = Valor nulo de las diferencias en proporciones =  $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$  para  $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$  para  $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.17$ (Ref 33)

$P_2 = 0.03$  (Ref 35)

$r: 1$

Frans E, et al (Suecia, 2012); observaron que la frecuencia de pacientes con edad mayor de 40 años fue de 17% en el grupo de casos

Brown A, et al (Norteamérica, 2014); observaron que la frecuencia de edad paterna mayor a 40 años fue de 3% en el grupo de controles;

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 68$$

CASOS : (Pacientes con trastorno bipolar) = 68 pacientes

CONTROLES : (Pacientes sin trastorno bipolar) = 68 pacientes.



## 2.4 Diseño del estudio:

### Tipo de estudio

Estudio observacional, retrospectivo de casos y controles.

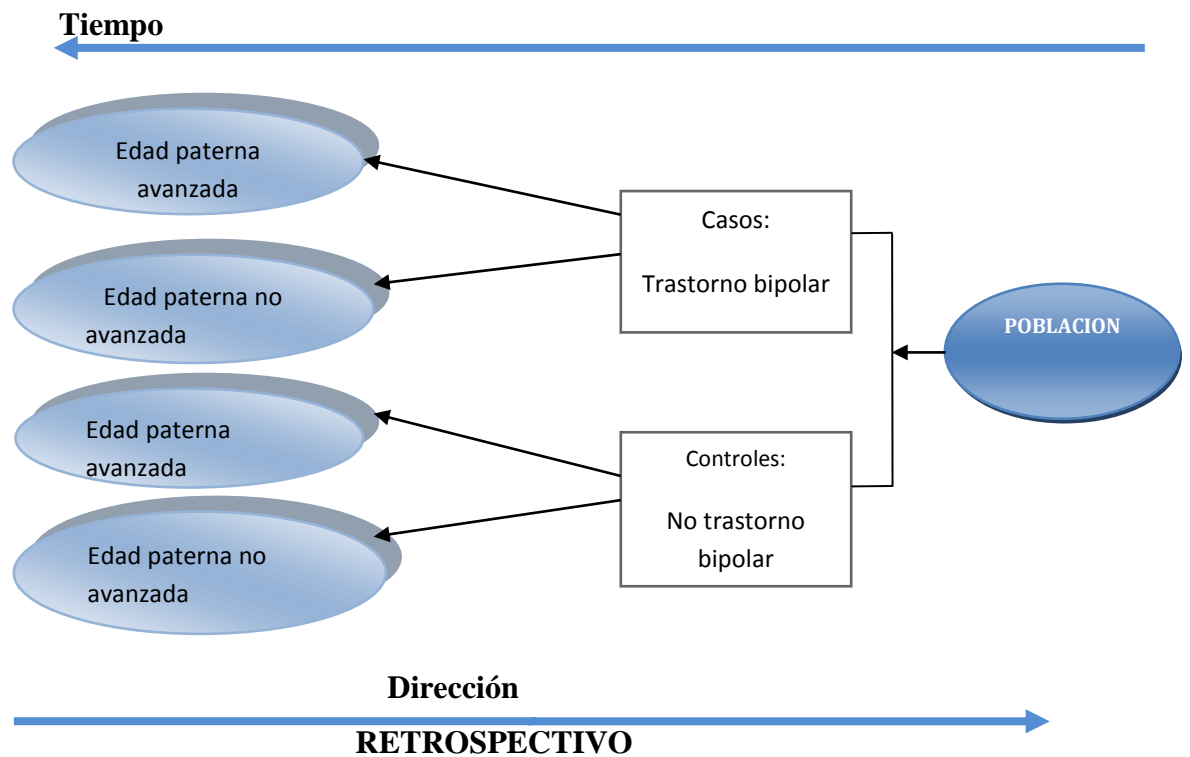
### Diseño específico:

G1	X1
G2	X1

G1: Pacientes con trastorno bipolar

G2: Pacientes sin trastorno bipolar

X1: Edad paterna avanzada



## 2.5 Variables y operacionalización de Variables.

- **Variable Independiente**

**Edad paterna avanzada:** Se considera esta condición cuando la edad del padre del paciente al momento de la concepción de este, sea mayor a 40 años<sup>35</sup>.

- **Variable Dependiente**

**Trastorno bipolar:** Trastorno afectivo que se caracterizan por la pérdida de control de las emociones y por el sufrimiento subjetivo. A pesar de que los episodios de manía son los que otorgan de entidad diagnóstica al TB, las personas que lo padecen suelen experimentar también episodios depresivos, con periodos de profunda alteración del estado de ánimo intercalados con periodos de recuperación más o menos completa; según las pautas diagnosticas observadas en el DSM V<sup>17</sup>.

**Operacionalización de variables:**

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ÍNDICES</b>
<b>Trastorno Bipolar</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si-No
<b>INDEPENDIENTE:</b>				
<b>Edad paterna avanzada</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si > 40 años No ≤ 40 años
<b>INTERVINIENTE</b>				
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discreta	H. clínica	Años
<b>Genero</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Masculino- Femenino
<b>Procedencia</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Urbano - rural

**2.6 Procedimiento:**

Ingresaron al estudio los pacientes atendidos por Consultorios Externos de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo entre 2013 y 2016 que cumplieron con los criterios de selección; se solicitó la autorización al Director del Hospital y luego se realizó la identificación de los

números de historias clínicas de los pacientes en la oficina de estadística; luego se procedió a:

- Identificar las historias clínicas de los pacientes en función de su pertenencia al grupo de casos o al grupo de controles por medio de muestreo aleatorio simple.
- Revisar el expediente con la finalidad de extraer la información necesaria para precisar las variables de interés del estudio.
- Incorporar las variables obtenidas en la hoja de recolección de datos correspondiente (Anexo 1).
- Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
- Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

## **2.7 Recolección y análisis de datos:**

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos y procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

- **Estadística Descriptiva:**  
Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas y medidas de centralización y dispersión para las variables cuantitativas.
- **Estadística Analítica**  
Se hizo uso de la prueba estadística chi cuadrado para las variables cualitativas y la prueba t student para las variables cuantitativas; para

verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con las condiciones asociadas en estudio; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

- **Estadígrafo propio del estudio:**

Se obtuvo el OR para edad paterna avanzada en cuanto a su asociación con la presencia de trastorno bipolar. Se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

		Trastorno bipolar	
		SI	NO
Edad paterna avanzada	Si	a	b
	No	c	d

**ODSS RATIO:**      $a \times d / c \times b$

## 2.8 Consideraciones éticas:

La presente investigación contó con la autorización del Hospital Regional Docente de Cajamarca y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a

que fue un estudio de casos y controles prospectivo en donde solo se recogieron datos clínicos de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II<sup>40</sup> (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)<sup>41</sup>.

### III. RESULTADOS

**Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo entre 2013 y 2016:**

<b>Características sociodemográficas</b>	<b>Trastorno bipolar (n=68)</b>	<b>No trastorno bipolar (n=68)</b>	<b>Significancia</b>
<b>Edad :</b>			
- <b>Promedio</b>	38.5	39.7	T student: 1.22 p>0.05
- <b>D. estandar</b>	13.3	12.3	
<b>Género :</b>			
- <b>Masculino</b>	38(56%)	41(60%)	Chi cuadrado: 1.34 p>0.05
- <b>Femenino</b>	30(44%)	27(40%)	
<b>Procedencia:</b>			
- <b>Urbano</b>	60(88%)	62(91%)	Chi cuadrado: 2.14 p>0.05
- <b>Rural</b>	8(12%)	6 (9%)	

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA–Archivo de historias clinicas: 2013-2016.

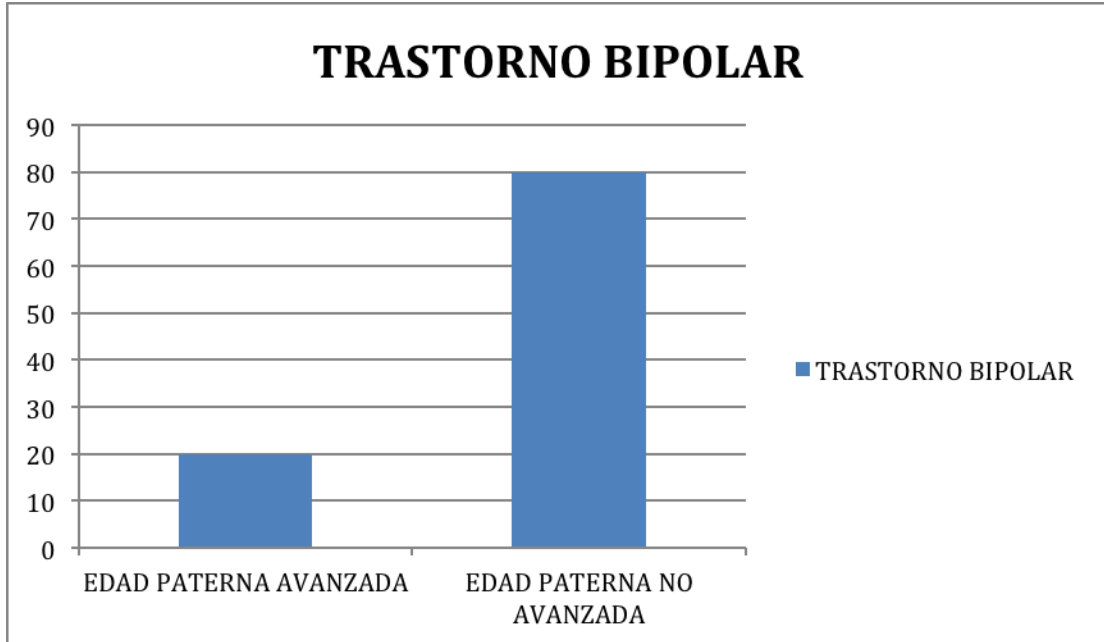
**Tabla N° 2: Frecuencia de Edad Paterna Avanzada en los pacientes con Trastorno Bipolar en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo entre 2013 y 2016:**

<b>Trastorno Bipolar</b>	<b>Edad Paterna Avanzada</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Si</b>	14 (20%)	54 (80%)	<b>68 (100%)</b>

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA–Archivo de historias clinicas: 2013-2016.

La frecuencia de Edad Paterna Avanzada en los pacientes con Trastorno Bipolar fue de  $14/68= 20\%$ .

**Gráfico N° 1: Frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con trastorno bipolar en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo 2013 – 2016:**



**Tabla N° 3: Frecuencia de Edad Paterna Avanzada en los pacientes sin Trastorno Bipolar en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo entre 2013 y 2016:**

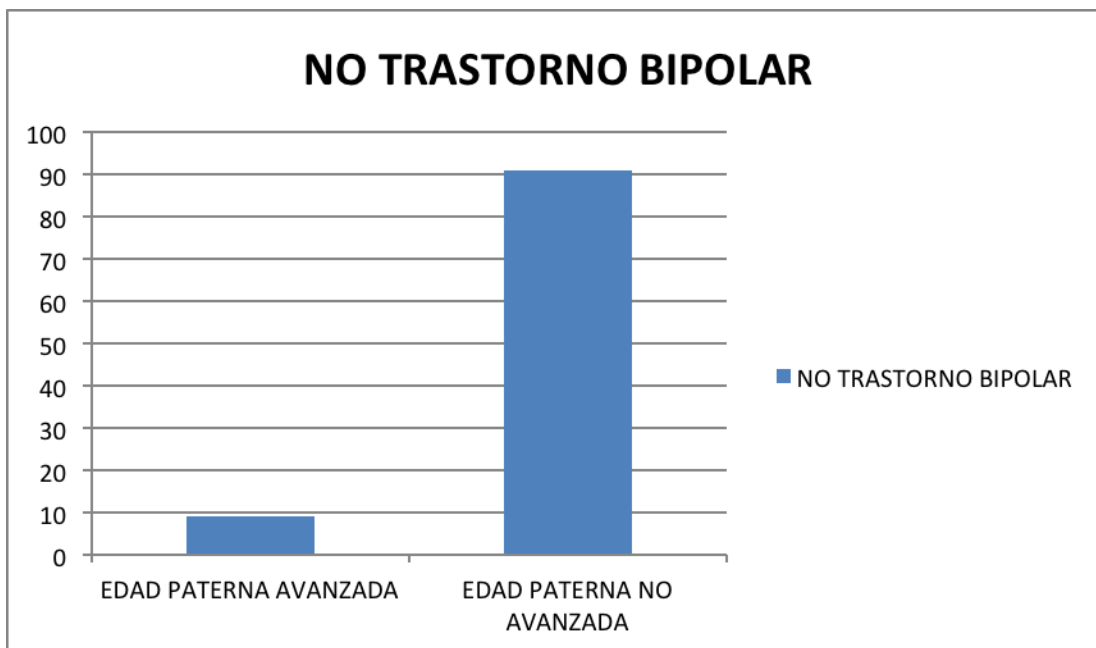
Trastorno Bipolar	Edad Paterna Avanzada		Total
	Si	No	
No	6 (9%)	62 (91%)	<b>68 (100%)</b>

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA–Archivo de historias clinicas: 2013-2016.

La frecuencia de Edad Paterna Avanzada en los pacientes sin Trastorno Bipolar fue de  $6/68 = 9\%$ .



**Gráfico N° 2: Frecuencia de Edad Paterna Avanzada en los pacientes sin Trastorno Bipolar en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo entre 2013 y 2016:**



**Tabla N° 4: Edad paterna avanzada como factor Asociado a Trastorno Bipolar en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo 2013 – 2016:**

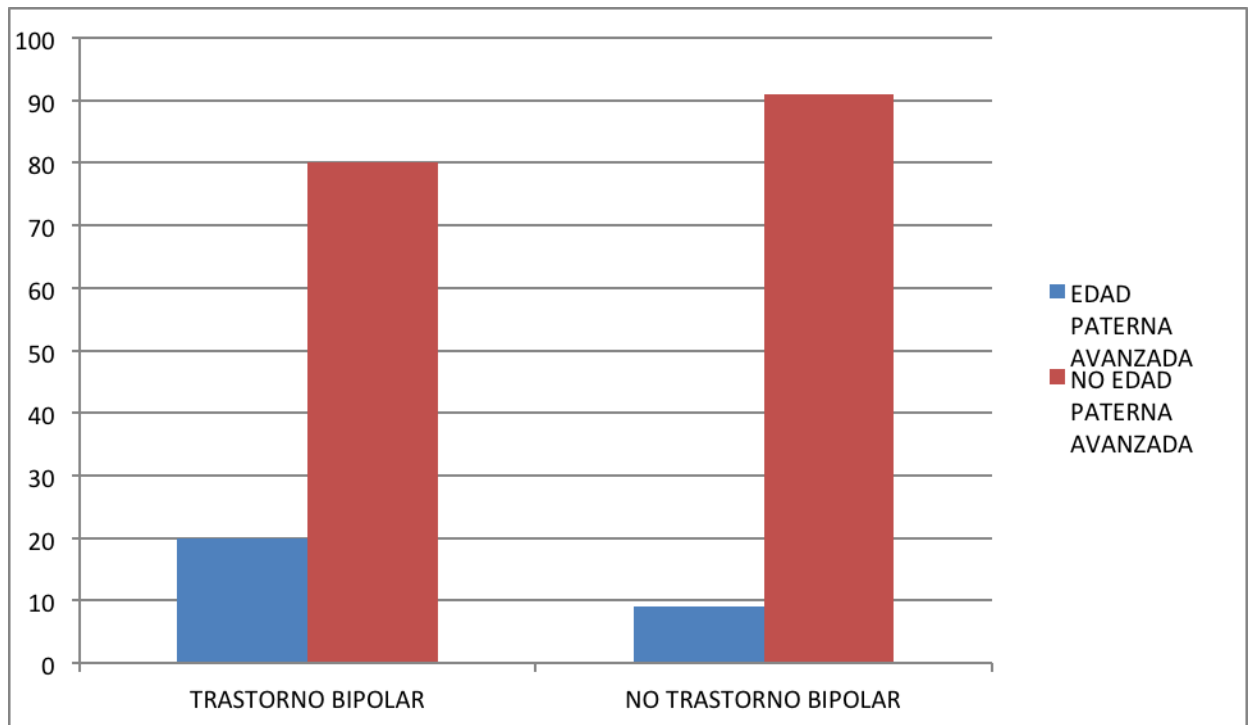
<b>Edad Paterna Avanzada</b>	<b>Trastorno Bipolar</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Si</b>	14 (20%)	6 (9%)	<b>20</b>
<b>No</b>	54 (80%)	62 (91%)	<b>116</b>
<b>Total</b>	<b>68 (100%)</b>	<b>68 (100%)</b>	<b>136</b>

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA–Archivo de historias clinicas: 2013-2016.

- Chi Cuadrado: 4.3
- $p < 0.05$
- Odds ratio: 2.67
- Intervalo de confianza al 95%: (1.34; 4.88)

En el análisis se observa que la Edad Paterna Avanzada se asocia a Trastorno Bipolar a nivel muestral lo que se traduce en un odss ratio  $> 1$ ; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95%  $> 1$  y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de  $p$  es inferior al 5%; estas 3 condiciones permiten afirmar que la Edad Paterna Avanzada es factor de riesgo para Trastorno Bipolar.

**Gráfico N° 3: Edad Paterna Avanzada como Factor Asociado a Trastorno Bipolar en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo 2013 – 2016:**



**La frecuencia Edad Paterna Avanzada en el grupo con Trastorno Bipolar fue de 20% mientras que en el grupo sin Trastorno Bipolar fue 9%.**

#### **IV. DISCUSION**

El Trastorno Bipolar (TB) es una alteración de los mecanismos que regulan el estado del ánimo y se caracteriza por alternar la ocurrencia de episodios maníacos, hipomaníacos, depresivos y estados mixtos<sup>1,2</sup>. La edad paterna puede estar ligada a problemas en el embarazo. Los abortos espontáneos son dos veces más comunes en las parejas de hombres mayores de 50 años, los nacimientos pre termino y la incidencia de muerte fetal son dos veces más frecuentes<sup>28,29</sup>. Ciertas alteraciones genéticas ocurren más frecuentemente en la carga genética de los espermatozoides de edad paterna avanzada<sup>30,31</sup>. El cambio más profundo con la edad avanzada es el aumento impresionante en mutaciones genéticas únicas. Es este defecto en el control de la calidad de los espermatozoides que ha contribuido a la persistencia de una serie de enfermedades no tan frecuente pero debilitantes<sup>32,33</sup>.

En la Tabla N° 1 se compara información general de los pacientes, concerniente a las variables intervinientes para la asociación que se pretende verificar; en tal sentido se observan los promedios de edad, y la distribución de las frecuencias según el género y la procedencia; sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes con trastorno bipolar o sin él; esta tendencia denota uniformidad en la muestra, lo que representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos. Estos hallazgos son coincidentes con los descritos por, Frans E, et al<sup>34</sup> en Suecia en el 2012; Chudal R, et al<sup>37</sup> en Finlandia en el 2014 y D'Onofrio B, et al<sup>38</sup> en Norteamérica en el 2014 ; quienes tampoco registran diferencia respecto a edad y genero entre los pacientes con o sin este desorden afectivo.

En la Tabla N° 2 realizamos la valoración de las frecuencias de edad paterna avanzada, en primer término en el grupo con trastorno bipolar; encontrando

que de los 68 pacientes de este grupo, el 20% presentaron esta característica paterna etaria.

En la Tabla N° 3 por otra parte se verifica la frecuencia de edad paterna avanzada, en el grupo de pacientes sin trastorno bipolar, encontrando en este grupo que únicamente una frecuencia de 9% en este grupo presentó el antecedente de edad paterna avanzada.

En relación a los referentes bibliográficos previos podemos mencionar a Frans E, et al en Suecia en el 2012 quienes precisaron la influencia de la edad paterna en relación con trastorno bipolar en un estudio de casos y controles retrospectivo en 7,328,100 pacientes observando que la frecuencia de pacientes con edad mayor de 40 años fue de 17% en el grupo de casos y solo 13% en el grupo de controles; (OR=2.63; IC 95%, 1.19-5.81;  $p<0.05$ )<sup>34</sup>.

Cabe mencionar las tendencias descritas por Brown A, et al en Norteamérica en el 2014 quienes caracterizaron la influencia de la edad paterna y trastorno bipolar, en un estudio retrospectivo de casos y controles en 94 pacientes con trastorno bipolar y 746 controles sanos; observando que la frecuencia de edad paterna mayor a 40 años fue de 7% en el grupo de casos y de solo 3% en el grupo de controles ( $p<0.05$ )<sup>36</sup>.

En la Tabla N° 4 precisamos el grado de asociación que implica la presencia de edad paterna avanzada para la coexistencia con trastorno bipolar; el cual se expresa como un odds ratio de 2.67; que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba chi cuadrado verifica su presencia en toda la población al tener gran significancia estadística ( $p<0.01$ ); lo cual nos permite concluir que la edad paterna avanzada es factor de riesgo para trastorno bipolar.

Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó Grigoriu M, et al en Rumania en el 2012 quienes precisaron la influencia de la edad paterna avanzada en relación con la aparición de trastorno bipolar, en un estudio retrospectivo de casos y controles en 564 pacientes; observando que la edad paterna mayor a 35 años condiciono un riesgo significativo de trastorno bipolar en varones; (OR=1.86;  $p<0.05$ ); y en mujeres (OR=2.24;  $p<0.05$ )<sup>35</sup>.

Por otro lado tenemos el estudio de Chudal R, et al en Finlandia en el 2014 quienes precisaron la influencia de la edad paterna respecto al riesgo de trastorno bipolar, en un estudio retrospectivo de casos y controles en 1861 casos con enfermedad bipolar y 3643 controles sanos; observando que la edad paterna mayor a 45 años condiciona un riesgo significativo de trastorno bipolar [OR = 2.84, IC 95% 1.32-6.12;  $p <0.05$ ]<sup>37</sup>.

Finalmente es de resaltar lo encontrado por D'Onofrio B, et al en Norteamérica en el 2014 quienes identificaron la influencia de la edad paterna y el riesgo de desarrollar patología psiquiátrica en un estudio de cohortes retrospectivas en 2,615,081 pacientes; observando que la frecuencia de trastorno bipolar fue mayor en pacientes con edad paterna mayor de 45 años (RR = 24.70; IC 95% 12.12-50.31;  $p<0.05$ )<sup>38</sup>.

## V. CONCLUSIONES

1. No se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables edad, genero ni procedencia entre los pacientes con trastorno bipolar o sin él.
2. La frecuencia de Edad Paterna Avanzada en los pacientes con Trastorno Bipolar fue de 20%.
3. La frecuencia de Edad Paterna Avanzada en los pacientes sin Trastorno Bipolar fue de 9%.
4. La Edad paterna Avanzada es Factor de Riesgo para Trastorno Bipolar con un odds ratio de 2.67 el cual fue significativo ( $p < 0.05$ ).

## **VI. RECOMENDACIONES**

- 1.** Es necesario emprender nuevas investigaciones multicéntricas, con mayor muestra poblacional y prospectivas, para identificar de manera más significativa la interacción entre Edad Paterna Avanzada y riesgo de Trastorno Bipolar.
- 2.** Resulta conveniente explorar nuevos factores de riesgo modificables o comorbilidades asociadas con la aparición de Trastorno Bipolar, con la finalidad de seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de manera precoz y oportuna a fin de ofrecerle un enfoque diagnóstico y terapéutico de mayor efectividad.
- 3.** Nuevas investigaciones orientadas a caracterizar el riesgo de la Edad Paterna Avanzada respecto a la aparición de otros desenlaces adversos en el ámbito de la salud mental, debieran ser desarrollados, con miras a intervenir en la edad de procreación paterna por medio de estrategias de educación y planificación reproductiva en varones.



## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

1. Teixeira AL, Barbosa IG, Machado-Vieira R, Rizzo LB, Wieck A, Bauer ME. Novel biomarkers for bipolar disorder. *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7(2):147–59.
2. Tondo L, Lepri B, Cruz N, Baldessarini RJ. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;121(6):446–52.
3. Vazquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety.* 2014;31(3):196–206.
4. Vázquez GH, Lolich M, Leiderman EA, Tondo L, Baldessarini RJ. Age-at-onset of 648 patients with major affective disorders: clinical and prognostic implications. *J Psychiatry.* 2012;11(1):40–6.
5. Vazquez GH, Tondo L, Mazzarini L, Gonda X. Affective temperaments in general population: a review and combined analysis from national studies. *J Affect Disord.* 2012;139(1):18–22.
6. Peters A, Sylvia LG, da Silva Magalhaes PV, Miklowitz DJ, Frank E, Otto MW, et al. Age at onset, course of illness and response to psychotherapy in bipolar disorder: results from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Psychol Med.* 2014;44(16):3455–67.
7. Post RM, Altshuler L, Kupka R, McElroy S, Frye MA, Rowe M, et al. More pernicious course of bipolar disorder in the United States than in many European countries: implications for policy and treatment. *J Affect Disord.* 2014;160:27–33.
8. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2013;68(3):241–51.

9. Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE, et al. Differential clinical characteristics, medication usage, and treatment response of bipolar disorder in the US versus The Netherlands and Germany. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;26(2):96–106.
10. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sanchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord*. 2013;144(1–2):65–71.
11. Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, et al. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012;159B(5):508–18.
12. Azorin JM, Bellivier F, Kaladjian A, Adida M, Belzeaux R, Fakra E, et al. Characteristics and profiles of bipolar I patients according to age-at-onset: findings from an admixture analysis. *J Affect Disord*. 2013;150(3):993–1000.
13. Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH, Undurraga J, Bolzani L, Yildiz A, et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry*. 2012;11(1):40–6.
14. Dervic K, Garcia-Amador M, Sudol K, Freed P, Brent DA, Mann JJ, et al. Bipolar I and II versus unipolar depression: clinical differences and impulsivity/ aggression traits. *Eur Psychiatry*. 2014. doi:10.1016.
15. Etain B, Lajnef M, Bellivier F, Mathieu F, Raust A, Cochet B, et al. Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States. *J Clin Psychiatry*. 2013;73(4):e561–6. doi:10.4088/JCP.10m06504.
16. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Henry C, Jamain S, Leboyer M, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. *J Physiol Paris*. 2013;107(4):278–85.

17. Vázquez G. Los trastornos bipolares hoy: más allá del DSM-5. *Psicodebate* 2014; 14(2): 9-24.
18. Humm KC, Sakkas D. Role of increased male age in IVF and egg donation: is sperm DNA fragmentation responsible? *Fertil Steril* 2013;99:30-36.
19. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2013;90:97- 103.
20. Singh NP, Muller CH, Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertil Steril* 2013;80:1420-1430.
21. Silva LFI, Batista A OJ , Petersen GC, Mauri AL, Massaro FC, Cavagna M, Baruffi RL, Franco JF. The effects of male age on sperm analysis by motile sperm organelle morphology examination (MSOME). *Reproductive Biology and Endocrinology* 2012; 10:19.
22. Nazer J, Cifuentes L, Millán F. La edad paterna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev Méd Chile* 2012; 136: 201-208
23. Carballo E, Roque A, Durán L. El valor de la edad paterna en los resultados de inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81:329-333
24. Lee H, Malaspina D, Ahn H, Perrin M, Opler MG, Kleinhaus K, et al. Paternal age related schizophrenia (PARS): Latent subgroups detected by k-means clustering analysis. *Schizophrenia research*. 2012;128(1-3):143-9.
25. Tsuang D, Esterberg M, Braff D, Calkins M, Cadenhead K, Dobie D, et al. Is There an Association between Advanced Paternal Age and Endophenotype Deficit Levels in Schizophrenia? *PloS one*. 2014; 9(2): 12-19.

26. Goriely A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *American journal of human genetics*. 2012; 90(2):175-200.
27. Petersen L. Paternal Age at Birth of First Child and Risk of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 168:82–88.
28. Mortensen P, Pedersen M, Pedersen C. Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *Psychol Med* 2013; 40:201–210
29. Torrey E, Buka S, Cannon T. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it?. *Schizophr Res*. 2012; 114(1-3):1-5.
30. Naserbakht M, Ahmadkhaniha H, Mokri B. Advanced paternal age is a risk factor for schizophrenia in Iranians. *Ann Gen Psychiatry*. 2013; 10:15.
31. Frans E, McGrath J, Sandin S. Advanced paternal and grandpaternal age and schizophrenia: a three-generation perspective. *Schizophr Res*. 2012; 133(1-3):120-4.
32. Wu Y, Liu X, Luo H. Advanced paternal age increases the risk of schizophrenia and obsessive-compulsive disorder in a Chinese Han population. *Psychiatry Res*. 2012 ; 198(3):353-9.
33. Foutz J, Mezuk B. Advanced paternal age and risk of psychotic-like symptoms in adult offspring. *Schizophr Res*. 2015;165(2-3):123-7.
34. Frans E, Sandin S, Reichenberg A. Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;65(9):1034-40.
35. Grigoriou M, Wickramaratne P. Paternal age effect on age of onset in bipolar I disorder is mediated by sex and family history. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012 ;159B(5):567-79.
36. Brown A, Bao Y, McKeague I. Parental age and risk of bipolar disorder in offspring. *Psychiatry Res*. 2014;208(3):225-31.
37. Chudal R, Gissler M, Sucksdorff D. Parental age and the risk of bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2014;16(6):624-32.

38. D'Onofrio B, Rickert ME, Frans E. Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(4):432-8.
39. Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2012.p78.
40. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
41. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2011.

**VIII. ANEXOS:**

**ANEXO N° 01**

Edad Paterna Avanzada como Factor asociado a Trastorno Bipolar en pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.

**PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Fecha..... N° .....

**I. DATOS GENERALES:**

1.1. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_

1.2. Edad: \_\_\_\_\_ años

1.3. Género: Masculino ( ) Femenino ( )

1.4. Procedencia: Urbano ( ) Rural ( )

**II: VARIABLE DEPENDIENTE:**

Trastorno bipolar: Si ( ) No ( )

**III: VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Edad paterna avanzada: Si ( ) No ( )

Edad paterna: \_\_\_\_\_

**IV: DIAGNOSTICO FINAL:**

.....

