

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



**EDAD PATERNA AVANZADA Y SU ASOCIACIÓN**  
**CON ESQUIZOFRENIA EN PACIENTES ATENDIDOS**  
**EN EL HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORA: ANA SOFIA D'ANGLÉS CUEVA**

**ASESOR: DR. ROBERTO ROSALES GARCÍA**

**TRUJILLO – PERÚ**

**2017**

**EDAD PATERNA AVANZADA Y SU ASOCIACIÓN CON  
ESQUIZOFRENIA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL  
HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY**

**JURADO:**

---

**PRESIDENTE**

DRA. ROSA LOZANO IBAÑEZ

---

**SECRETARIO**

DRA. MARIELA ALVA MIRANDA

---

**VOCAL**

DRA. LUZ JARA PEREDA

**FECHA DE SUSTENTACION:**

20 de febrero del 2017

**ASESOR:**

---

**DR. ROBERTO ROSALES GARCÍA**

Médico Psiquiatra

Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada

Antenor Orrego

## **DEDICATORIA**

*Dedico esta Tesis a Dios y a mi madre, quien me apoyó de manera incondicional para terminar este largo camino de la Medicina.*

*Te amo infinitamente Mamá.*

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios**, por permitirme llegar aquí, darme fuerza y fe para terminar lo que parecía imposible.

**Gracias infinitas a mi madre**, Silvia Cueva, quien nunca me dejó de apoyar y alentar para seguir adelante, quien me enseñó que uno siempre tiene que superarse. Gracias madre mía por confiar en mí, ser mi consejera, amiga, y mi modelo a seguir, eres tú la razón por la cual estoy aquí, te amo.

**A mi padre**, Berly Manrique, gracias por los sabios consejos y tu inagotable apoyo, por compartir conmigo mi vida y mis logros.

**A mis hermanas**, Lucía y Vanessa, les agradezco por todo su amor y comprensión. Son las mejores hermanas del mundo.

**A los Maestros**, aquellos que me ayudaron en asesorías y dudas presentadas en la elaboración de esta tesis, les doy las gracias.

**A mi alma mater**, la Universidad Privada Antenor Orrego por darme la oportunidad de ser un profesional.

## **RESUMEN**

**Objetivo:** Determinar si la edad paterna avanzada tiene asociación con la aparición de esquizofrenia en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 126 pacientes adultos; quienes se dividieron en 2 grupos: con esquizofrenia y sin esquizofrenia.

**Resultados:** La frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con esquizofrenia fue de 42%. La frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes sin esquizofrenia fue de 24%. La edad paterna avanzada es factor asociado a esquizofrenia con un Odds Ratio de 2.24 el cual fue significativo ( $p < 0.05$ ). El promedio de edad paterna fue significativamente superior en los pacientes con esquizofrenia respecto de los pacientes sin esquizofrenia ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** La edad paterna avanzada tiene asociación con la aparición de esquizofrenia en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Palabras Clave:** Edad paterna avanzada, asociación, esquizofrenia.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine if advanced paternal age is associated with the onset of schizophrenia in patients treated at Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Material and Methods:** An analytical, observational, retrospective, case-control study was conducted. The study population consisted of 126 adult patients; who were divided into 2 groups: with schizophrenia and without schizophrenia.

**Results:** The frequency of advanced paternal age in patients with schizophrenia was 42%. The frequency of advanced paternal age in patients without schizophrenia was 24%. Advanced paternal age is a factor associated with schizophrenia with an Odds Ratio of 2.24 which was significant ( $p < 0.05$ ). Mean paternal age was significantly higher in patients with schizophrenia than in patients without schizophrenia ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Advanced paternal age has an association with the onset of schizophrenia in patients treated at Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Keywords:** Advanced paternal age, association, schizophrenia.

## PRESENTACIÓN

Señores miembros del Jurado:

En cumplimiento a lo dispuesto por la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo, someto a su consideración la tesis titulada **“EDAD PATERNA AVANZADA Y SU ASOCIACIÓN CON ESQUIZOFRENIA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY”**, para su evaluación y dictamen a efecto de poder obtener el título de Médico Cirujano.

Por lo expuesto, espero de ustedes señores Miembros del Jurado su comprensión y justo dictamen.

Trujillo, febrero 2017.

Ana Sofia D'Anglés Cueva



## ÍNDICE

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| DEDICATORIA.....                     | iv   |
| AGRADECIMIENTOS.....                 | v    |
| RESUMEN .....                        | vii  |
| PRESENTACIÓN .....                   | viii |
| ABSTRACT.....                        | ix   |
| I.    INTRODUCCION.....              | 01   |
| II.   MATERIAL Y METODOS.....        | 09   |
| III.  RESULTADOS.....                | 18   |
| IV.  DISCUSION.....                  | 26   |
| V.   CONCLUSIONES.....               | 29   |
| VI.  RECOMENDACIONES.....            | 30   |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 31   |
| VIII.  ANEXOS.....                   | 35   |

# I. INTRODUCCION

## 1.1. Marco teórico:

Según la quinta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V, 2013); la nueva categoría diagnóstica en la que se recoge la esquizofrenia, se titula “Trastorno del Espectro Esquizofrénico y otros Trastornos Psicóticos”, define a esta enfermedad como un trastorno psicótico caracterizado por una alteración sustantiva del funcionamiento mental. Los síntomas afectan múltiples procesos psicológicos, como percepción (alucinaciones), ideación, procesos de pensamiento (asociaciones laxas, ideas delirantes), sentimientos (afecto plano, afecto inapropiado), conducta (catatonia, desorganización), cognición (atención, concentración), motivación y juicio. No hay ningún síntoma que sea, por sí solo, patognomónico de la esquizofrenia.<sup>1,2,3.</sup>

El inicio de la esquizofrenia se puede producir durante la adolescencia; e incluso en la infancia; o al entrar en la edad adulta. Afecta de forma similar a ambos sexos. Sin embargo, en los varones, la edad de inicio más frecuente es a comienzos de la tercera década de la vida, mientras que en las mujeres el inicio es más tardío. Dicho inicio puede producirse de forma súbita luego de la presencia de un determinado estresor o bien presentarse de forma insidiosa.<sup>4,5</sup>

En ambos sexos el número de los sujetos que se encuentran en tratamiento se vuelve máximo entre los 35 y 44 años, situación que nos indica cronicidad de la enfermedad. Si tomamos en cuenta solamente a los pacientes esquizofrénicos señalaremos que el 94% se encuentra entre las edades de 15-54 años de edad.<sup>6,7.</sup>

La prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es variable, estudios estadísticos realizados anteriormente indicaban que el 1 % de la población mundial padecía esquizofrenia, posteriormente se establece globalmente un promedio de una tasa ligeramente inferior a 1 caso por cada 100 habitantes. La prevalencia se incrementa al 10 % en los familiares de primer grado de sujetos con esquizofrenia, índice aún más alto en familias con varios miembros que presentan la enfermedad. Finalmente un estudio multicéntrico internacional realizado en el 2012 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), determinó los ratios de incidencia en ocho lugares de siete países y la publicación del informe preliminar, mostrando una incidencia de la esquizofrenia con un rango de entre 7 y 14 por 100.000.<sup>8,9,10</sup>

En EE.UU., según la revisión de estudios llevada a cabo por la American Psychiatric Association (APA), la esquizofrenia fue la causa de un 2,5% del total de gastos directos de asistencia sanitaria. Los costes indirectos motivados por factores como la pérdida de productividad y la carga familiar se estimaron en unos 46.000 millones de dólares. Además, las tasas de desempleo pueden alcanzar un 70-80% en los casos graves.<sup>11,12,13</sup>

El trastorno se caracteriza por una gran heterogeneidad entre los distintos individuos y una variabilidad en cada uno de ellos a lo largo del tiempo. Con la ayuda de medicación y la asistencia psicosocial adecuadas, puede tener una recuperación sintomática y social completa en aproximadamente la mitad de los casos. Del resto, sólo una quinta parte presenta impedimentos graves en sus actividades cotidianas.<sup>14,15</sup>

Las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población, debido al aumento de la incidencia de enfermedades médicas generales y de mortalidad, especialmente por suicidio, que se da hasta en 10% de los pacientes<sup>16,17</sup>.

Los cambios en los criterios diagnósticos de esquizofrenia en el DSM-V, son escasos y en líneas generales mantiene la continuidad con el DSM-IV-TR, el cual plantea los siguientes criterios: Dos o más síntomas entre ideas delirantes; alucinaciones; lenguaje desorganizado (incoherencia); comportamiento catatónico o gravemente desorganizado; teniendo como requisito que, al menos uno de los síntomas requeridos para cumplir con el criterio A sean uno de los primeros tres listados ya que estos constituyen los síntomas positivos “nucleares” y necesarios para un diagnóstico fiable. Además, síntomas negativos, por ejemplo, disminución de la expresión emocional o abulia. Asimismo, un segundo criterio es la presencia de disfunción social/laboral; desde el inicio de la alteración<sup>18,19,20</sup>.

La persistencia de signos continuos de la alteración durante al menos seis meses así como la exclusión de los trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo, de consumo de sustancias y de enfermedad médica y su relación con un trastorno generalizado del desarrollo<sup>21,22</sup>.

El consenso actual es que la esquizofrenia es un síndrome etiológicamente heterogéneo, con diversas exposiciones e interacciones entre genes y medio ambiente que producen un fenotipo común. Se conoce que tiene un componente genético fuerte y existe, en formas clínicamente indistinguibles, asociada a componente familiar y la no asociada (esporádica). Un papel significativo para las mutaciones genéticas de novo en la vulnerabilidad de esquizofrenia genética es sugerido por un fuerte aumento monótono en el riesgo de esquizofrenia con el avance de la edad paterna <sup>23,24,25</sup>.

Se ha relacionado la edad paterna con la calidad del semen, fertilidad disminuida y abortos espontáneos. Teóricamente, el número de divisiones celulares mitóticas (pre-meióticas) durante la espermatogénesis y su marcado aumento con la edad, comparado con la ovogénesis, sería un argumento a favor

del riesgo de mutaciones en los gametos de hombres de mayor edad, tales como inversiones, translocaciones, deleciones aumento o disminución en su número y mutaciones en los genes. Demostrándose que el aumento del daño del ADN en el espermatozoide de hombres entre 36 y 57 años es tres veces mayor que los hombres menores de 35 años.<sup>26,27</sup>

Planteada la hipótesis de que los padres mayores primerizos son más propensos que los más jóvenes a ser portadores de anomalías genéticas en los espermatozoides, quizás relacionada con la vulnerabilidad de la esquizofrenia genética, entonces si las mutaciones de novo causan esquizofrenia esporádica, los pacientes sin antecedentes familiares de esquizofrenia tendrían padres mayores que los familiares. Esta hipótesis es confirmada por Malaspina et al., quienes encontraron que los pacientes sin antecedentes familiares de esquizofrenia tenían padres significativamente mayores (4,7 años) que aquellos con antecedentes familiares positivos de esquizofrenia. Sin embargo, este resultado no ha sido confirmado por otros estudios, y el efecto de la edad paterna podría explicarse también por un mecanismo llamado imprinting, que es una forma de regulación génica.<sup>28,29,30</sup>

Otro número de autores especuló que los hombres con la vulnerabilidad genética de la esquizofrenia podrían tener simplemente niños en una edad más avanzada. Esta puede ser una explicación equitativa y alternativa del efecto de la edad paterna en la esquizofrenia, ya que incluso los casos leves de esquizofrenia se caracterizan por una conducta social alterada que podría impactar de manera plausible en la estructura de edad del matrimonio y la paternidad.<sup>31,32.</sup>

## 1.2. Antecedentes:

**Torrey E, et al;** (Norteamérica, 2011); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la asociación entre la edad paterna avanzada y el riesgo de presentar esquizofrenia en pacientes adultos por medio de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a 25 025 individuos de los cuales 168 pacientes presentaron psicosis y 88 de ellos esquizofrenia; observando que el promedio de edad paterna fue significativamente mayor en el grupo de casos que en el de controles ( $p < 0.05$ ); el odds ratio correspondientes a las edades paternas superiores a los 35, 45 y 55 años fueron :1.28 (IC 95% 1.10, 1.48), 1.38 (IC 95% 0.95, 2.01) y 2.22 (IC 95% 1.46, 3.37), respectivamente<sup>33</sup>.

**Naserbakht M, et al** (Irán, 2011); llevaron a cabo un estudio con el objeto de precisar la asociación entre la presencia de edad paterna avanzada y el riesgo de desarrollar esquizofrenia; a través de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 220 pacientes con el diagnóstico de la enfermedad mental y 220 individuos controles sanos; observando que el 35% de los casos y el 15% de los controles presentaron el antecedente de edad paterna mayor de 35 años; por otro lado la edad paterna promedio de los casos ( $30 \pm 6.26$  años) fue significativamente superior que la de los controles ( $26.45 \pm 5.64$  años;  $P = 0.0001$ )<sup>34</sup>.

**Frans E, et al** (Suecia, 2011); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de precisar la asociación entre la edad paterna avanzada y el riesgo de desarrollar esquizofrenia por medio de un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 20,582 casos y 100,176 controles; observando que en relación con aquellos cuya edad paterna fue entre 20 a 25 años; los que tuvieron edad paterna mayor de 45 años presentaron más de dos

veces de riesgo de tener la enfermedad mental (OR; 2.79, IC 95% 1.71-4.56); el mismo que fue significativo ( $p < 0.05$ )<sup>35</sup>.

**Wu Y, et al** (China, 2012); llevaron un estudio con el objeto de precisar la asociación entre la edad paterna avanzada y el riesgo de desarrollar enfermedades mentales; entre ellas la esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo; por medio de un diseño de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 473 casos y 238 controles; observando que los riesgos muestrales para las edad paternas mayores de 30 y mayores de 35 años oscilaron entre los siguientes valores: 2.660 a 10.183; los cuales fueron significativos; se analizaron los OR según sexo encontrando que en varones estos fueron de 2.407 y 10.893; mientras que en mujeres fueron de 3.080 y 9.659; siendo significativos para el punto de 35 años de edad paterna ( $p < 0.05$ )<sup>36</sup>.

**Foutz J, et al** (Norteamérica, 2015); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la asociación entre la edad paterna avanzada y el riesgo de desarrollar esquizofrenia en pacientes adultos, por medio de un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 103 pacientes con esquizofrenia y 821 controles ; encontrando que a mayor edad paterna se incrementaba de manera significativa el riesgo de desarrollar esta enfermedad mental ( $p < 0.05$ ); en cuanto al OR que presentaron los pacientes cuyos padres tuvieron una edad mayor de 35 años este fue de 2.12 (IC 95: 1.08-4.16) el cual fue también significativo<sup>37</sup>.

### **1.3. Justificación:**

Considerando que la esquizofrenia es un trastorno que compromete el desempeño del individuo en distintas esferas de su quehacer cotidiano llegando al extremo de condicionar un estado de dependencia absoluta con el impacto socioeconómico que ello implica a nivel familiar y comunitario; y en algunos casos asociando tasas importantes de morbimortalidad; resulta siempre de interés precisar aquellas condiciones que puedan tener asociación con la aparición de este trastorno psiquiátrico. Tomando en cuenta por otro lado que existe evidencia reciente de algún grado de relación 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. Problema:**

¿Tiene la edad paterna avanzada asociación con la aparición de esquizofrenia en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray?

### **1.5. Hipótesis**

#### **Nula:**

La edad paterna avanzada no tiene asociación con la aparición de esquizofrenia en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.



**Alterna:**

La edad paterna avanzada tiene asociación con la aparición de esquizofrenia en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**1.6. Objetivos****General:**

- Determinar si la edad paterna avanzada tiene asociación con la aparición de esquizofrenia en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Específicos:**

- Determinar la frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con esquizofrenia.
- Determinar la frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con esquizofrenia y sin ella.
- Comparar las frecuencias de edad paterna avanzada entre los pacientes sin esquizofrenia.
- Comparar los promedios de edad paterna entre los pacientes con esquizofrenia y sin ella.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1. Material de estudio

#### **Población Universo:**

Pacientes atendidos por Consultorios Externos de Psiquiatría del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el Noviembre 2016 - Enero 2017.

#### **Población de Estudio:**

Pacientes atendidos por Consultorios Externos de Psiquiatría del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el período Noviembre 2016 - Enero 2017 y que cumplieron con los criterios de selección.

### 2.2. Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**

#### **Casos:**

Pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia; edades entre 15 y 60 años; de ambos sexos; en quienes se aplicó la valoración clínica correspondiente para definir las variables en estudio.

#### **Controles:**

Pacientes sin diagnóstico de Esquizofrenia; edades entre 15 y 60 años; de ambos sexos; en quienes se aplicó la valoración clínica correspondiente para definir las variables en estudio.

- **Criterios de Exclusión**

Pacientes con diagnóstico de retraso mental o autismo, edad mayor de 60 años, con diagnóstico de demencia, 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 Víctor Lazarte Echegaray en el periodo Noviembre 2016 – Enero 2017 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección.

#### **Unidad de Muestreo**

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente atendido por Consultorios Externos de Psiquiatría del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período Noviembre 2016 - Enero 2017 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección.

#### **Tamaño muestral:**

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio<sup>38</sup>:

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

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  $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.35^{34}$

$P_2 = 0.15^{34}$

R: 2

**Naserbakht M, et al** en Irán en el 2011 observaron que el 35% de los casos y el 15% de los controles presentaron el antecedente de edad paterna mayor de 35 años.<sup>34</sup>

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 43$$

CASOS: (Pacientes con esquizofrenia) = 43 pacientes

CONTROLES: (Pacientes sin esquizofrenia) = 86 pacientes.

#### **2.4. Diseño del estudio:**

##### **Tipo de estudio**

Estudio analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles.

**Diseño específico:**

| G  | FACTORES ASOCIADOS |    |    |    |    |    |
|----|--------------------|----|----|----|----|----|
| G1 | X1                 | X2 | X3 | X4 | X5 | X6 |
| G2 | X1                 | X2 | X3 | X4 | X5 | X6 |

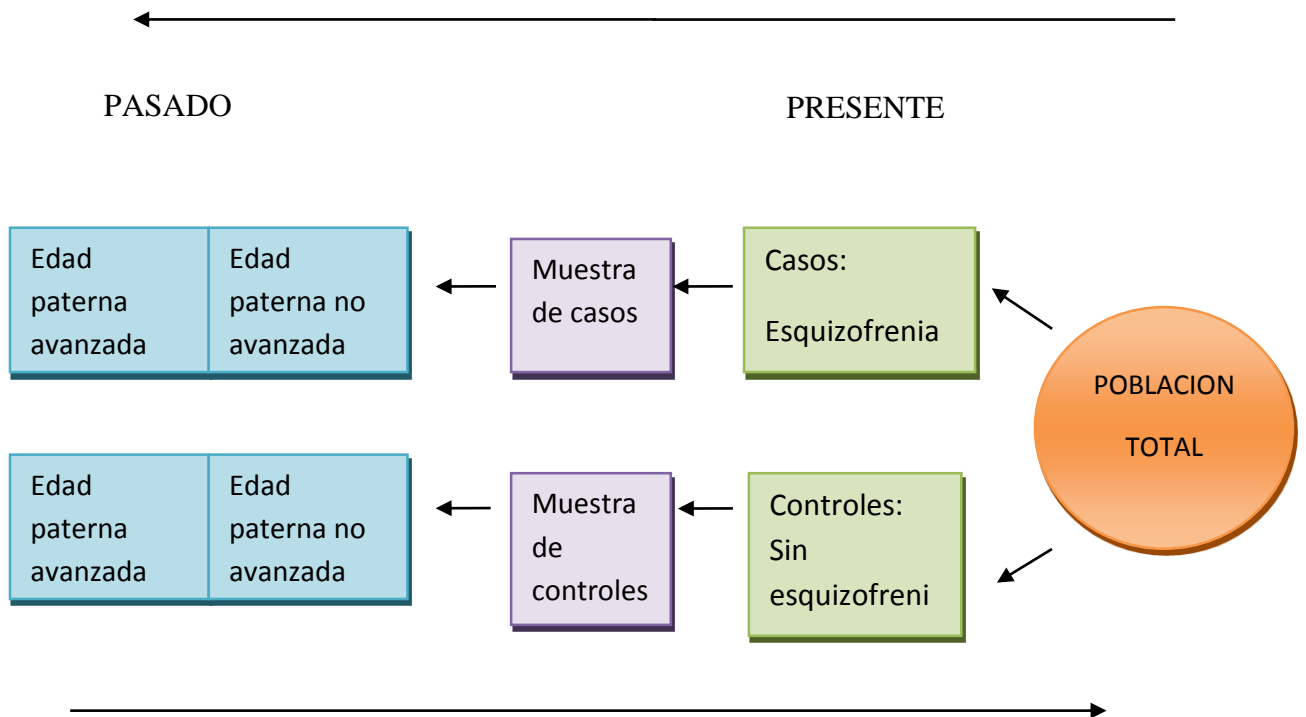
G1: Pacientes con Esquizofrenia.

G2: Pacientes sin Esquizofrenia.

X1: Edad paterna avanzada

X2: Promedio de edad paterna

**DIRECCION DEL ESTUDIO**



## 2.5. Operacionalización de variables:

| VARIABLE DEPENDIENTE         | TIPO         | ESCALA   | INDICADORES | ÍNDICES                        |
|------------------------------|--------------|----------|-------------|--------------------------------|
| <b>Esquizofrenia</b>         | Cualitativa  | Nominal  | H. clínica  | Si<br>No                       |
| <b>INDEPENDIENTE:</b>        |              |          |             |                                |
| <b>Edad paterna avanzada</b> | Cualitativa  | Nominal  | H. clínica  | Si (>35 años)<br>No (<35 años) |
| <b>Edad paterna</b>          | Cuantitativa | Discreta | H. clínica  | Años                           |
| <b>INTERVINIENTE</b>         |              |          |             |                                |
| <b>Edad</b>                  | Cuantitativa | Discreta | H. clínica  | Años                           |
| <b>Género</b>                | Cualitativa  | Nominal  | H. clínica  | Masculino-<br>Femenino         |

## 2.6. Definiciones operacionales:

**Edad paterna avanzada:** Se considerara esta condición cuando la edad del padre del paciente al momento de la concepción de éste, sea mayor a 35 años<sup>34</sup>.

### **Esquizofrenia:**

La clasificación del DSM-V (2013) plantea los siguientes criterios<sup>18</sup>:

**Criterio A. Síntomas característicos:** Dos o más síntomas entre 1) ideas delirantes; 2) alucinaciones; 3) lenguaje desorganizado (incoherencia); 4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado; teniendo como requisito que, al menos uno de los síntomas requeridos sea uno de los primeros tres listados. Además, 5) síntomas negativos, por ejemplo, disminución de la expresión emocional o abulia

**Criterio B. Disfunción social/laboral:** durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o cuando el inicio es en la infancia o adolescencia: fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperado de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

**Criterio C. Duración:** persisten signos continuos de la alteración durante al menos seis meses. Este período de seis meses debe incluir al menos un mes con síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (por ejemplo, creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

**Criterio D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo:** el trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a:

- a. No ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa, o
- b. Si los episodios de la alteración anímica han aparecido durante la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración del período activo y del residual.

**Criterio E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica:** el trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (por ejemplo, un medicamento, uso de una droga) o de una enfermedad médica.

**Criterio F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:** si hay historia de trastorno autista, de otro trastorno generalizado del desarrollo o cualquier trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos un mes (o menos si se han tratado con éxito).

## **2.7. Procedimientos:**

Ingresaron al estudio los pacientes atendidos por Consultorios Externos de Psiquiatría del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el período Noviembre 2016-Enero 2017 y que cumplieron con los criterios de selección; se solicitó la autorización dirigida al Gerente de la Red Asistencial La Libertad, una vez aprobada la solicitud, 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.
- Al posterior análisis de las historias clínicas, no se halló la variable independiente (edad paterna), por lo que se recurrió a extraer información de los datos de filiación del paciente como su número telefónico, con el



cual se logró contactarlos, procediendo a la explicación del estudio a realizar, se pudo obtener el dato necesario.

- Para complementar el grupo de casos, la toma de datos se realizó también directamente a través del seguimiento y entrevista personal a los pacientes en el ámbito de Psicoterapia del Módulo de Salud Mental.
- Además, para completar el grupo de controles, se efectuó una entrevista directa a los pacientes abordándolos en el área de espera de los Consultorios externos de Psiquiatría.
- Se incorporaron 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 correspondiente.

## **2.8. 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 utilizó la prueba estadística chi cuadrado para las variables cualitativas y la prueba t de student para las variables

cuantitativa, con el fin de 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 la correspondiente condición asociada en cuanto a su asociación con la presencia de esquizofrenia. Se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

|                       |    | Esquizofrenia   |    |
|-----------------------|----|---|----|
|                       |    | SI  | NO |
| Edad paterna avanzada | Si | a   | b  |
|                       | No | c   | d  |
|                       |    | <b>ODSS RATIO: <math>a \times d / c \times b</math></b> |    |

**2.9. Consideraciones éticas:**

La presente investigación contó del Comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray De Trujillo, y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de casos y controles retrospectivas en donde sólo se recogieron datos clínicos de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II<sup>39</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>40</sup>

### III. RESULTADOS

**Tabla N° 01. Características Sociodemográficas de los pacientes incluidos en estudio en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray Noviembre 2016– Enero 2017:**

| <b>Características Sociodemográficas</b>  | <b>Esquizofrenia (n=43)</b>   | <b>No esquizofrenia (n=86)</b> | <b>Significancia</b>                       |
|---|-------------------------------|--------------------------------|--|
| <p><b><u>Edad:</u></b></p> <p>- <b>Promedio</b></p> <p>- <b>D. estandar</b></p> | <p>37.3</p> <p>13.8</p>       | <p>39.7</p> <p>12.3</p>        | <p>T student: 1.36</p> <p>p&gt;0.05</p>    |
| <p><b><u>Sexo:</u></b></p> <p>- <b>Masculino</b></p> <p>- <b>Femenino</b></p>   | <p>26(60%)</p> <p>17(40%)</p> | <p>55(64%)</p> <p>31(36%)</p>  | <p>Chi cuadrado: 2.26</p> <p>p&gt;0.05</p> |
| <p><b><u>Procedencia:</u></b></p> <p>- <b>Urbano</b></p> <p>- <b>Rural</b></p>  | <p>40(93%)</p> <p>3(7%)</p>   | <p>84(97%)</p> <p>2(3%)</p>    | <p>Chi cuadrado: 1.92</p> <p>p&gt;0.05</p> |

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: (2016-2017).

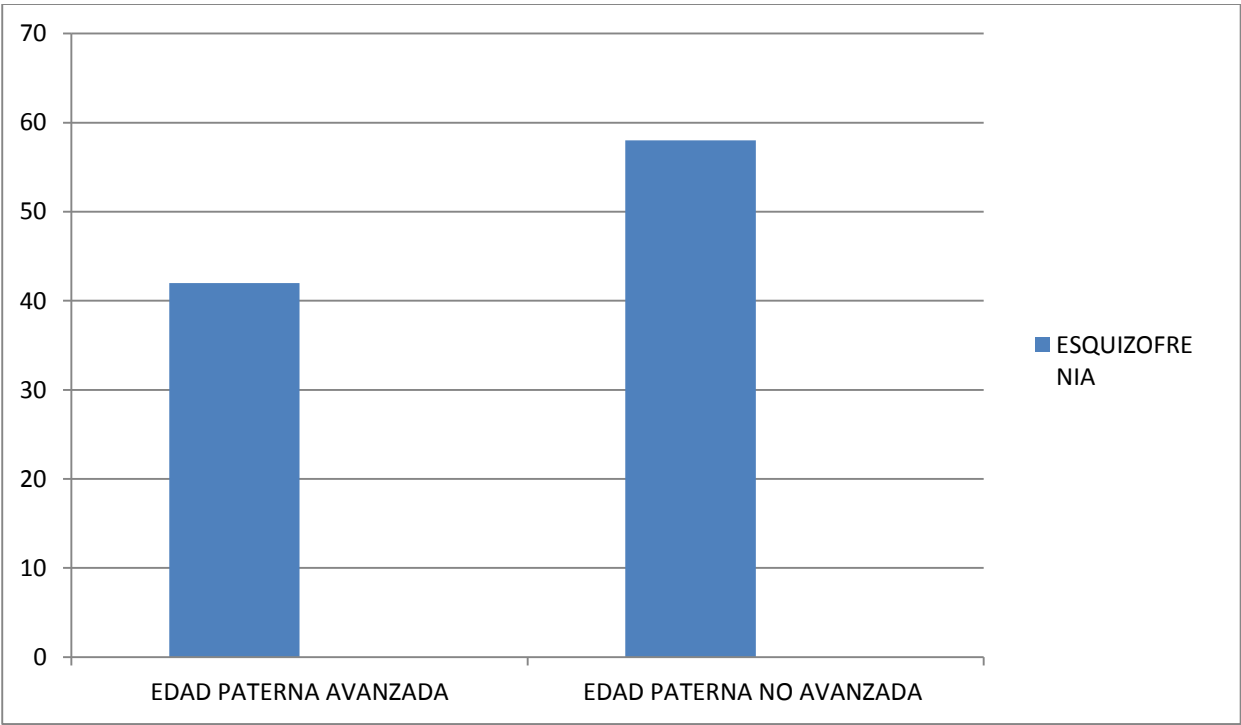
**Tabla N° 2: Frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con esquizofrenia en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo Noviembre 2016 – Enero 2017**

| Esquizofrenia | Edad paterna avanzada |          | Total            |
|---------------|-----------------------|----------|------------------|
|               | Si                    | No       |                  |
| Si            | 18 (42%)              | 25 (58%) | <b>43 (100%)</b> |

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: (2016-2017).

La frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con esquizofrenia fue de  $18/43= 42\%$ .

**Gráfico N° 1: Frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con esquizofrenia en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo Noviembre 2016– Enero 2017**



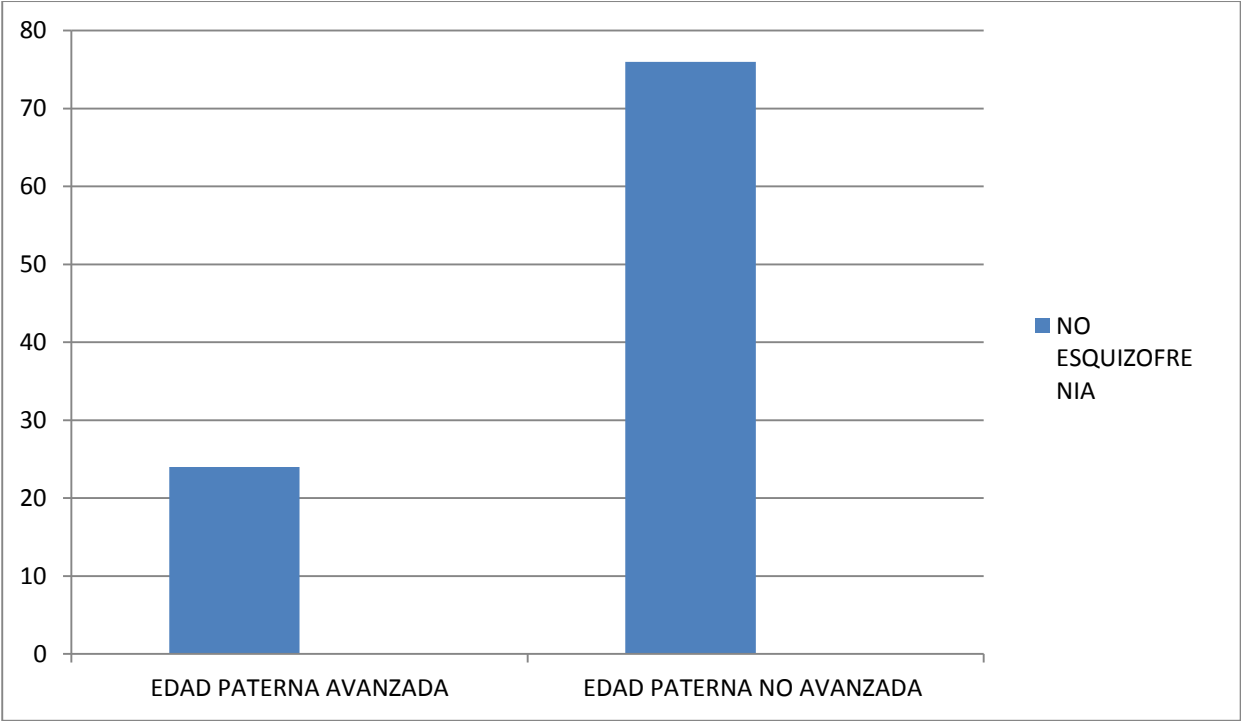
**Tabla N° 3: Frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes sin esquizofrenia en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo Noviembre 2016– Enero 2017**

| Esquizofrenia | Edad paterna avanzada |          | Total            |
|---------------|-----------------------|----------|------------------|
|               | Si                    | No       |                  |
| No            | 21 (24%)              | 65 (76%) | <b>86 (100%)</b> |

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: (2016-2017).

La frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes sin esquizofrenia fue de  $21/86= 24\%$ .

**Gráfico N° 2: Frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes sin esquizofrenia en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo Noviembre 2016– Enero 2017**



**Tabla N° 4: Edad paterna avanzada como factor asociado a esquizofrenia en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo Noviembre 2016 – Enero 2017:**

| <b>Edad paterna avanzada</b> | <b>Esquizofrenia</b> |                  | <b>Total</b> |
|------------------------------|----------------------|------------------|--------------|
|                              | <b>Si</b>            | <b>No</b>        |              |
| <b>Si</b>                    | 18 (42%)             | 21 (24%)         | <b>39</b>    |
| <b>No</b>                    | 25 (58%)             | 65 (76%)         | <b>90</b>    |
| <b>Total</b>                 | <b>43 (100%)</b>     | <b>86 (100%)</b> | <b>129</b>   |

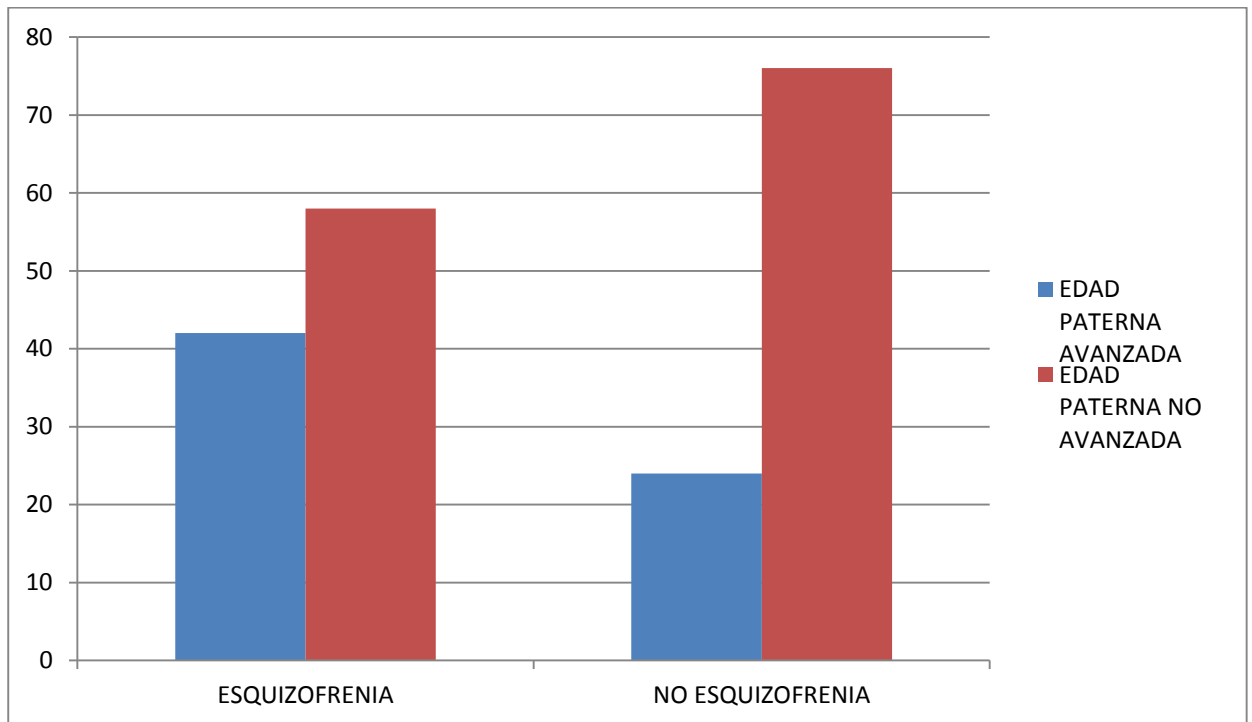
Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: (2016-2017).

- Chi Cuadrado: 4.1
- $p < 0.05$
- Odds ratio: 2.22
- Intervalo de confianza al 95%: (1.18; 4.34)

En el análisis se observa que la edad paterna avanzada se asocia con esquizofrenia a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio  $> 1$ ; expresa esta 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 1%; estas 3 condiciones permiten afirmar que existe asociación entre las variables en estudio.



**Gráfico N° 3: Edad paterna avanzada como factor asociado a esquizofrenia en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo Noviembre 2016 – Enero 2017:**



**La frecuencia de edad paterna avanzada en el grupo con esquizofrenia fue de 42% mientras que en el grupo sin esquizofrenia fue 24%.**

**Tabla N° 05: Comparación de promedios de edad paterna entre pacientes con o sin esquizofrenia en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo Noviembre 2016 – Enero 2017:**

| Edad paterna          | Esquizofrenia |           | t de Student | P               |
|-----------------------|---------------|-----------|--------------|-----------------|
|                       | Si (n=43)     | No (n=86) |              |                 |
| - Promedio            | 33.4          | 27.2      | <b>2.44</b>  | <b>&lt;0.05</b> |
| - Desviación estándar | 15.3          | 14.6      |              |                 |

Fuente: Hospital Víctor Lazarte Echegaray–Archivo historias clínicas: (2016-2017).

En este análisis se comparan los promedios de edad paterna; observando la tendencia muestral de que el grupo con esquizofrenia tiene un promedio significativamente mayor que el grupo sin esquizofrenia y a través de la prueba t de student se verifica que esta tendencia se proyectara a nivel poblacional.

#### IV. DISCUSIÓN

La esquizofrenia es un trastorno que surge por la combinación de la vulnerabilidad genética y los factores ambientales. La psiquiatría tiene en la esquizofrenia un paradigma de enfermedad mental, sin embargo está aún lejos de la comprensión de su etiopatogenia<sup>23,24,25</sup>. Se ha relacionado la edad paterna con la calidad del semen, fertilidad disminuida y abortos espontáneos. Teóricamente, el número de divisiones celulares mitóticas (pre-meióticas) durante la espermatogénesis y su marcado aumento con la edad, comparado con la oogénesis<sup>26,27</sup> En este sentido se ha planteado la hipótesis de que los padres mayores primerizos son más propensos que los más jóvenes a ser portadores de anomalías genéticas en los espermatozoides, quizás con defectos genéticos asociados con la esquizofrenia<sup>28,29,30</sup>.

En la Tabla N° 1 podemos observar algunos datos representativos respecto a ciertas variables intervinientes como la edad y la condición de género sin verificar diferencias significativas respecto a ellas en ambos grupos de estudio; todo lo cual caracteriza uniformidad 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>35</sup> en Suecia en el 2011; **Wu Y, et al**<sup>36</sup> en China en el 2012 y **Wu Y, et al**<sup>37</sup> en China en el 2012; quienes tampoco registran diferencia respecto a edad y género entre pacientes con o sin esquizofrenia.

En la Tabla N° 2 realizamos la valoración de las frecuencias de edad paterna avanzada, en primer término en el grupo de esquizofrénicos, encontrando que de los 43 pacientes, el 42% presentaron esta característica paterna. En la Tabla N° 3 se registra por otro lado que de los 86 pacientes sin esquizofrenia, únicamente el 24% tuvo un progenitor con edad avanzada.

En relación a los referentes bibliográficos previos, podemos mencionar a **Naserbakht M, et al** en Irán en el 2011 quienes precisaron la asociación entre la presencia de edad paterna avanzada y el riesgo de esquizofrenia; en un estudio retrospectivo de casos y controles en 220 casos y 220 controles; observando que el 35% de los casos y el 15% de los controles presentaron el antecedente de edad paterna mayor de 35 años ( $p = 0.0001$ )<sup>34</sup>.

En la Tabla N° 4 precisamos el riesgo muestral que conlleva la edad paterna avanzada en relación al riesgo de desarrollar esquizofrenia; el cual se expresa como un odds ratio de 2.24; 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 del progenitor es un factor asociada a la presencia de esquizofrenia.

Por otro lado tenemos el estudio de **Torrey E, et al**; en Norteamérica en el 2011 quienes precisaron la asociación entre edad paterna avanzada y esquizofrenia en 25 025 pacientes adultos en un estudio retrospectivo encontraron que el promedio de edad paterna fue significativamente mayor en el grupo de casos que en el de controles ( $p < 0.05$ );  $OR = 2.22$  (IC 95% 1.46, 3.37)<sup>33</sup>.

Cabe mencionar las tendencias descritas por **Frans E, et al** en Suecia en el 2011 quienes precisaron la asociación entre la edad paterna avanzada y el riesgo de esquizofrenia en un estudio de casos y controles retrospectivo en 20,582 casos y 100,176 controles; observando que la edad paterna mayor de 45 años presentaron más de dos veces de riesgo de tener la enfermedad mental (OR; 2.79, IC 95% 1.71-4.56); ( $p < 0.05$ )<sup>35</sup>.

Asimismo, las conclusiones a las que llegó **Wu Y, et al** en China en el 2012 quienes precisaron la asociación entre la edad paterna avanzada y el riesgo de enfermedades mentales; en un diseño de casos y controles retrospectivo en 473 casos y 238 controles; observando que los riesgos muestrales para las edad paternas mayores de 35 años fue de 10.183; siendo significativos para el punto de 35 años ( $p < 0.05$ )<sup>36</sup>.

En la Tabla N°5 se comparan los promedios de edad paterna entre individuos con o sin esquizofrenia; a través del test estadístico t de student, el cual verifica que los promedios de esta variable en los pacientes según su condición patológica son significativamente distintas ( $p < 0.01$ ); con tendencia a ser mayores en el grupo con el trastorno psiquiátrico; con lo cual podemos afirmar que ya sea a través de un análisis cualitativo o cuantitativo se evidencia relación entre la edad del padre y el riesgo de esquizofrenia.

Finalmente, es de resaltar lo encontrado por **Wu Y, et al** en China en el 2012 quienes precisaron la asociación entre la edad paterna avanzada y esquizofrenia en 924 adultos, en un estudio de casos y controles retrospectivo; encontrando que a mayor edad paterna se incrementaba de manera significativa el riesgo de desarrollar esta enfermedad mental ( $p < 0.05$ ); OR=2.12 (IC 95: 1.08-4.16)<sup>37</sup>.

## **V. CONCLUSIONES**

1. No se apreciaron diferencias sigficativas en relación con las variables edad, sexo y procedencia entre los pacientes con o sin esquizofrenia.
2. La frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes con esquizofrenia fue de 42%
3. La frecuencia de edad paterna avanzada en los pacientes sin esquizofrenia fue de 24%.
4. La edad paterna avanzada es factor asociado a esquizofrenia con un odds ratio de 2.24 el cual fue significativo ( $p < 0.05$ ).
5. El promedio de edad paterna fue significativamente superior en los pacientes con esquizofrenia respecto de los pacientes sin esquizofrenia ( $p < 0.05$ ).

## **VI. RECOMENDACIONES**

- 1.** La asociación encontrada entre las variables estudiadas debería ser tomada en cuenta con la finalidad de reducir la prevalencia e incidencia de esquizofrenia en nuestra población y mejorar los estándares de salud mental de la misma.
- 2.** Es conveniente corroborar las tendencias observadas en nuestra investigación por medio de la aplicación de estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional y prospectivos, a fin de tener un control pormenorizado de las variables intervniertes y reducir la inteferencias de las mismas por medio de sesgos.
- 3.** Considerando que la edad paterna durante la procreación es una variable factible de ser controlada, nuevos estudios para caracterizar la influencia de esta condición respecto a otros desenlaces adversos durante la niñez, adolescencia y adultez debieran ser llevados a cabo.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

1. Braff D, Ryan J. Lack of use in the literature from the last 20 years supports dropping traditional schizophrenia subtypes from DSM-5 and ICD-11. *Schizophrenia Bulletin*. 2013; 39: 751- 753.
2. Calafel M, Lemos S. Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos: principales cambios del DSM-5. *Med. Psicosom*. 2014; 111: 2-4.
3. Barch D, Bustillo J, Gaebel W. Logic and justification for di - mensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: Relevance to DSM-5. *Schizophrenia Research*. 2013;150: 15-20.
4. Murray R. Epidemiological evidence concerning the diagnostic status of schizophrenia and bipolar disorder epidemiological [abstract of the XX International Congress on Schizophrenia Research]. *Schizophr Bull*. 2011; 33(2):243.
5. Othmer E, Othmer S. DSM-IV-TR. La entrevista clínica. Tomo I. Fundamentos. Barcelona: Editorial Masson; 2011; 3 (8): 34-39.
6. Lehman A, Lieberman J, Vice L, Dixon L, McGlashan T, Miller A, et al. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Second Edition. *Am J Psychiatry*. 2012;154 (4):1-63.
7. Iritani S. Neuropathology of schizophrenia: A mini review. *Neuropathology* 2011;27:604-8.
8. Buckley P, Dean D, Bookstein F, Han S, Yerukhimovich M, Min K, et al. A three-dimensional morphometric study of craniofacial shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011; 162:606-8.
9. Pailhez G, Rodríguez A, Ariza J, Palomo AL, Bulbena A. Somatipo y esquizofrenia. Un estudio caso-control. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 37(5):258-66.



10. Weinberg S, Jenkins E, Marazita M, Maer B. Minor physical anomalies in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2012; 89:72-85.
11. Dean K, Dazzan P, Lloyd T, Morgan C, Morgan K, Doody GA, et al. Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. *Schizophr Res* 2012; 89:86-90.
12. Koen L, Niehaus D, De Jong G. Morphological features in a Xhosa schizophrenia population. *BMC Psychiatry* 2011, 6:47-53.
13. Andreasen N. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;12(3):409-15.
14. Simona A. The epidemiology of Schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2011;12(3):11.
15. Hooper S, Giuliano A, Youngstrom E, Breiger D et al. Neurocognition in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;49:52-60.
16. D'Onofrio BM, Rickert ME, Frans E et al: Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 432.
17. Kong A, Frigge ML, Masson G et al: Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012; 488- 471.
18. Calafell M, Giráldez S. Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos: principales cambios del DSM-5. *Med. Psicosom* 2014; 111: 98-93
19. Shin A, Heckers S, Ongur D. The especial treatment of first Rank auditory hallucinations and bizarre delusions in the diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2013, 146: 17-21.
20. Tandon, R., Gaebel W, Barch, D, Bustillo J, Gur, R., Heckers, S., Carpenter W. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research* 2013; 150: 3-10.
21. Valencia M, Rascon M, Juarez F, Escamilla R et al. Application in Mexico of psychosocial rehabilitation with schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2011; 73:248-263.

22. Bechdolf A, Knost B, Nelson B, Schneider N et al. Randomized comparison of group cognitive behaviour therapy and group psychoeducation in acute patients with schizophrenia: effects on subjective quality of life. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 44:144-150
23. 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.
24. McGrath JJ, et al. The fertility and fecundity of patients with psychoses. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;99(6):441-6.
25. Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in neuroscience*. 2014;8-19
26. Petersen L, Mortensen P, Bocker C, Paternal Age at Birth of First Child and Risk of Schizophrenia (*Am J Psychiatry* 2011; 168:82–88
27. Hubert A, Szöke A, Leboyer M, Schürhoff F. Âge paternel élevé et risque de schizophrénie. *L'Encéphale. Francia* 2011. 37(3): 199-206
28. 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.
29. Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, Berman A, Harkavy-Friedman J. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. *Am J Med Genet*. 2012 Apr 8; 114(3): 299–303.
30. 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.
31. Petersen L. Paternal Age at Birth of First Child and Risk of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 168:82–88.

32. Mortensen P, Pedersen M, Pedersen C. Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *Psychol Med* 2011; 40:201–210
33. Torrey E, Buka S, Cannon T. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it?. *Schizophr Res.* 2011; 114(1-3):1-5.
34. Naserbakht M, Ahmadkhaniha H, Mokri B. Advanced paternal age is a risk factor for schizophrenia in Iranians. *Ann Gen Psychiatry.* 2011; 10:15.
35. Frans E, McGrath J, Sandin S. Advanced paternal and grandpaternal age and schizophrenia: a three-generation perspective. *Schizophr Res.* 2011; 133(1-3):120-4.
36. 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.
37. Foutz J, Mezuk B. Advanced paternal age and risk of psychotic-like symptoms in adult offspring. *Schizophr Res.* 2015;165(2-3):123-7.
38. Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer-Verlag publishers; 2012.p78.
39. 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.
40. 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 y su asociación con esquizofrenia en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray

**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 ( )

**II: VARIABLE DEPENDIENTE:**

Esquizofrenia: Si ( ) No ( )

**III: VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Edad paterna avanzada: Si ( ) No ( )

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

**IV: DIAGNÓSTICO FINAL:**

.....

## ANEXO N° 02

Solicitud de autorización aprobada dirigida al Gerente de la Red Asistencial La Libertad:



“Año del Buen Servicio al Ciudadano”  
“Año de la lucha contra la corrupción”

RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD  
OFICINA DE CAPACITACION DOCENCIA E INVESTIGACION  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

PI N° 02 CIYE-RALL-ESSALUD-2017

### CONSTANCIA

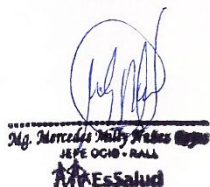
El Presidente del Comité de Investigación y Ética de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:

**“EDAD PATERNA AVANZADA Y SU ASOCIACION CON ESQUIZOFRENIA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY”**

**ANA SOFIA D' ANGLÉS CUEVA**

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar y un CD del mismo, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL para ser remitido a la Biblioteca de la RALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD.

27/01/17



Trujillo, 19 de enero 2018