

Edad de inicio como marcador de subtipos de enfermedad maniaco-depresiva

Ricardo Sánchez Pedraza¹

Jorge Rodríguez Losada²

Luis Eduardo Jaramillo²

Resumen

Introducción: En los trastornos bipolares, la edad de inicio se ha sugerido como una variable que puede asociarse con diferentes subtipos clínicos. *Objetivo:* Identificar patrones en la distribución de la edad de inicio de la enfermedad bipolar y determinar si la edad de inicio se asocia con características clínicas específicas. *Métodos:* Se usó análisis de distribuciones normales mezcladas para identificar subtipos de trastorno bipolar de acuerdo con la edad de inicio. Se aplicó la escala EMUN para evaluar las características clínicas y se estimaron componentes principales para evaluar la relación entre subtipos, según edad de inicio y síntomas en la fase aguda de la enfermedad, utilizando análisis multivariantes. *Resultados:* De acuerdo con la edad de inicio, se encontraron tres distribuciones: inicio temprano: 17,7 años (S. D. 2,4); inicio intermedio: 23,9 años (S. D. 5,6); inicio tardío: 42,8 años (S. D. 12,1). El grupo de inicio tardío es asocial, con síntomas depresivos, trastornos del pensamiento y el lenguaje, y comportamientos socialmente peligrosos. *Conclusión:* En pacientes con enfermedad bipolar, la edad de inicio es asocial, con tres grupos que tienen características clínicas específicas.

Palabras clave: Edad, predisposición genética, prevalencia, distribución sexual, factores sexuales, trastorno bipolar.

Title: Age at Onset as a Marker of Subtypes of Manic-Depressive Illness

Abstract

Introduction: Age at onset of bipolar disorder has been reported as a variable that may be associated with different clinical subtypes. *Objective:* To identify patterns in the distributions of age at onset of bipolar disease and to determine whether age at onset is associated with specific clinical characteristics. *Methods:* Admixture analysis was applied to identify bipolar disorder subtypes according to age at onset. The EMUN scale was used to evaluate clinical characteristics and principal components were estimated to evaluate the relationship between subtypes according to age at onset and symptoms in the acute phase, using multivariable analyses. *Results:* According to age at onset, three distributions have

¹ Médico psiquiatra, profesor titular de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Médico psiquiatra, profesor asociado de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

been found: early onset: 17.7 years (S.D. 2.4); intermediate-onset: 23.9 years (S.D. 5.6); late onset: 42.8 years (S.D. 12.1). The late-onset group is antisocial, with depressive symptoms, thinking and language disorders, and socially disruptive behaviors. *Conclusions:* In patients having bipolar disorder, age at onset is antisocial with three groups having specific clinical characteristics.

Key words: Age, genetic predisposition, prevalence, sex distribution, sex factors, bipolar disorder.

Introducción

La enfermedad maniaco-depresiva o trastorno bipolar presenta diversas manifestaciones clínicas y una etiología multifactorial (1). Varios estudios vienen cuestionando la ponderación que los sistemas diagnósticos le dan a los síntomas afectivos (2-5), lo cual hace pensar que al usarse otros criterios de clasificación podrían observarse diferentes patrones evolutivos de la enfermedad. Estudios realizados con análisis estadísticos de distribuciones mezcladas (6) sugieren la existencia de diferentes grupos de enfermedad maniaco-depresiva en adultos, determinados por la edad de inicio.

Se han propuesto tres grupos de edad de inicio: uno temprano alrededor de los 16 a 18 años, otro intermedio hacia los 25 años y otro tardío después de los 30 años (7,8). La edad de inicio se ha propuesto como un marcador de heterogeneidad clínica en pacientes con enfermedad bipolar (9), que permitiría identificar grupos más homogéneos, tanto de

pacientes como de familiares, con enfermedad maniaco-depresiva (10). Estos grupos podrían ser un marcador de vulnerabilidad genética, ya que se ha visto que los familiares de pacientes maniaco-depresivos tienden a presentar la enfermedad dentro de la misma categoría de edad de inicio (11).

Por otro lado, el trastorno bipolar de inicio en la infancia se ha asociado con un curso de enfermedad con ciclos rápidos y se ha propuesto como un subtipo particular relacionado con el desarrollo (12). Adicionalmente, se ha encontrado que el inicio temprano podría relacionarse con la utilización de fármacos estimulantes antes de la adolescencia, especialmente cuando eran formulados para tratar trastornos por déficit de atención (13).

Algunos hallazgos adicionales favorecen la hipótesis de subgrupos de acuerdo con la edad de inicio. El inicio temprano es mayor en los hombres (14), y las tasas de intentos de suicidio, así como el comienzo con un episodio depresivo, son mayores en este grupo (8). También, se ha relacionado con genes vinculados con sistemas serotoninérgicos (15), polimorfismo del gen DRD2 (16), heterogeneidad en la región 2q14 (17), utilización de *cannabis* y sustancias psicoactivas (18-20), mayor gravedad y mayor incidencia de psicosis (este síntoma es más frecuente en hombres con inicio temprano) (21,22), pobre respuesta al tratamiento (23),

reducción del volumen del cuerpo calloso (24), personalidad límite (25) y antisocial (26,27), antecedente de trastorno por hiperactividad y déficit de atención (28), y peor pronóstico (mayor cronicidad y recurrencia, junto con más deterioro funcional y ciclos rápidos) (29-34).

La edad de inicio temprana se ha relacionado igualmente con mayor demora para el inicio del tratamiento (35,36) y ha sido propuesta como un marcador para diferenciar cuadros afectivos bipolares de unipolares, lo cual tiene importantes implicaciones terapéuticas si se tiene en cuenta que aproximadamente la mitad de los cuadros maniacodepresivos debutan con episodios depresivos (37). El inicio temprano sería un marcador de bipolaridad que tiene mayor especificidad para bipolaridad que otras características clínicas, como la alta recurrencia, definida como más de cuatro episodios depresivos (38,39). La edad de inicio también se ha propuesto como elemento para diferenciar entre pacientes con enfermedad bipolar tipo II y tipo I (estos últimos serían los de comienzo temprano) (40). Sin embargo, algunos estudios han cuestionado la utilidad de usar la edad de inicio como un marcador de subtipos, de características clínicas o de gravedad de la enfermedad (41-43).

El presente estudio busca determinar si es posible discriminar agrupaciones relacionadas con la edad de inicio en pacientes con enfermedad maniacodepresiva y con las carac-

terísticas clínicas de la enfermedad medidas con una escala específica para este tipo de enfermedad.

Métodos

Se analizó una muestra de 350 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, tomados de los servicios de consulta de urgencias y de hospitalización en la Clínica Nuestra Señora de la Paz, de Bogotá, en el periodo 2008-2011. Para que un paciente pudiera hacer parte de la muestra debía existir concordancia en el diagnóstico de trastorno bipolar por parte de dos clínicos con experiencia, quienes efectuaron de manera independiente una entrevista semiestructurada con base en los criterios diagnósticos del sistema DSM-IV (44). No se incluyeron pacientes en quienes los síntomas afectivos se relacionaban con condiciones médicas o con uso de sustancias.

Adicionalmente, considerando que dentro del estudio también era importante incorporar todo el espectro de la enfermedad, incluidos los casos de episodios hipomaniacos, el paciente debía tener un puntaje mínimo de 12 en la escala EMUN2 (45). Las características del episodio (hipomaniaco, maniaco, depresivo o mixto) fueron establecidas por consenso entre los dos clínicos. La edad de inicio de la enfermedad fue definida de acuerdo con el evento que ocurriera primero dentro de los siguientes: a. primera hospitalización psiquiátrica,

b. inicio de síntomas psiquiátricos relacionados con alteraciones del estado del ánimo o psicosis, o c. primer contacto con el sistema de salud por sintomatología psiquiátrica. Para la determinación de la edad de inicio se efectuaba la entrevista al paciente cuando se encontraba eutímico. Adicionalmente, se registraron la edad y el sexo del paciente al momento de la entrevista.

Como ya se mencionó, la escala EMUN fue aplicada al momento de la valoración inicial, que ocurría dentro de los primeros dos días de la hospitalización o de la consulta al servicio de urgencias. Esta escala fue desarrollada en Colombia y ha mostrado adecuados valores de validez y confiabilidad (45).

El componente descriptivo del análisis estadístico se basó en el cálculo de porcentajes para resumir variables nominales, o de medias o medianas, junto con sus correspondientes medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) para el caso de variables continuas. Adicionalmente, se efectuó un análisis de distribuciones normales mezcladas con estimación por máxima verosimilitud. Para encontrar el mejor modelo de distribuciones normales mezcladas se utilizó la metodología propuesta por Fraley y Raftery, con base en el *criterio de información bayesiana*. Posteriormente, se calcularon estimadores de densidad kernel de las distribuciones encontradas en el paso anterior, al recurrir a las fun-

ciones disponibles en el programa R (gaussiana, rectangular y triangular) (6). Los parámetros de las funciones de distribución se estimaron con el proceso de máxima verosimilitud propuesto por Leisch (46).

A partir de los estimadores anteriores se calculó la probabilidad de cada paciente de pertenecer a cada una de las distribuciones. Dependiendo del valor de probabilidad más alto se asignó cada paciente a una de las estructuras encontradas en el mejor modelo. Seguidamente, se efectuó un análisis de componentes principales para sintetizar las 17 variables de la escala EMUN en un número menor, con miras a optimizar un análisis de regresión posterior que consistió en un modelo logit multinomial para determinar el aporte de cada uno de los componentes de resumen a cada una de las estructuras encontradas en los modelos de distribuciones normales mezcladas. Para comparar los puntajes de la escala EMUN y el tiempo de evolución de la enfermedad entre cada una de las distribuciones normales se utilizaron pruebas de ANOVA. Tanto en el modelo multivariable como en las pruebas de ANOVA se tomó un nivel de significación del 5%. Los análisis estadísticos se efectuaron con los programas R y Stata 12.

El presente análisis hace parte de un estudio efectuado para evaluar la incorporación de síntomas adicionales en la escala EMUN, y fue aprobado por el comité de ética de la institución participante.

Los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Resultados

Del total de 350 pacientes evaluados, 176 (50,3%) fueron mujeres. La edad promedio al momento de la evaluación fue de 37,2 años (DE = 13 años). En relación con el diagnóstico, se encontró que la mayoría de los pacientes presentaban episodios maniáticos graves (tabla 1). La edad de inicio tuvo una media de 24,2 años (DE = 10,5 años). Los síntomas de la escala EMUN mostraron una puntuación más alta en el ítem "Disminución de la necesidad de dormir" (mediana = 4), mientras que los síntomas correspondientes al dominio depresivo tuvieron las menores puntuaciones (tanto el afecto depresivo como la ideación depresiva tuvieron medianas de cero).

De acuerdo con los valores del criterio de información bayesiana, el mejor modelo resultó ser uno heterocedástico con tres estructuras. Se calcularon los estimadores de densidad kernel de estas estructuras, las cuales se representan mediante histogramas para cada uno de los kernel (figura 1). Como puede verse, el estimador que mejor insinúa la estructura multimodal se representa por el kernel triangular. También, puede verse que la mayoría de pacientes se agrupa en la distribución con menor edad. Los resultados de la estimación de los parámetros

de las funciones de distribución de este proceso fueron los siguientes:

- Estructura 1: Media = 17,7, DE = 2,4 (175 pacientes, 50%).
- Estructura 2: Media = 23,9, DE = 5,6 (129 pacientes, 37%).
- Estructura 3: Media = 42,8, DE = 12,1 (46 pacientes, 13%).

La media (desviación estándar) de los puntajes en la escala EMUN para cada una de estas distribuciones fue:

- Estructura 1: 42,4 (9,3).
- Estructura 2: 41,1 (10,4).
- Estructura 3: 40,1 (9,1).

La diferencia entre estas medias no resultó significativa ($F_{(2, 347)} = 1,35$; $p = 0,26$). El tiempo promedio (desviación estándar) de evolución de la enfermedad fue de 15 años (12,1) para la estructura correspondiente a la edad de inicio temprano; de 12,3 años (9,8) para la estructura con edad de inicio intermedio, y de 7,7 años (7,0) para la estructura con edad de inicio tardío. La diferencia entre estas medias fue significativa ($F_{(2, 347)} = 8,88$; $p = 0,002$).

El análisis de componentes principales permitió definir cinco variables de síntesis de la escala, a partir de los criterios de valores propios mayores que uno y de la estructura del gráfico de sedimentación; los valores de las cargas correspondientes a cada uno de los componentes de resumen se presentan en la tabla 2,

y pueden definirse de la siguiente manera:

- Componente 1: Activación con repercusión social.
- Componente 2: Activación con repercusión autonómica.
- Componente 3: Pensamiento y lenguaje.
- Componente 4: Depresión.
- Componente 5: Afecto eufórico o irritable.

Los anteriores componentes dan cuenta del 62% de variabilidad de la medición clínica de la escala EMUN. En el modelo de regresión logit multinomial se tomó como variable dependiente la pertenencia a una de las tres distribuciones mezcladas de edad de inicio. En este modelo se tomó como categoría de referencia la correspondiente a la media de edad de inicio de 42,8 años (es la

media mayor). Los resultados del modelo se presentan en la tabla 3 (los estimadores se presentan como riesgos relativos). De acuerdo con los resultados del análisis de regresión, se observa una menor probabilidad de síntomas depresivos y una mayor probabilidad de síntomas con repercusión autonómica en los grupos de inicio temprano e intermedio que en los de inicio tardío. Adicionalmente, la probabilidad de que se presenten síntomas de activación con repercusión social es menor en pacientes con inicio temprano que en los de inicio tardío. Por su parte, los pacientes con inicio intermedio tienen menor probabilidad de presentar síntomas del pensamiento y el lenguaje que los pacientes con inicio tardío, pero mayor probabilidad de presencia de síntomas de activación con repercusión autonómica.

Tabla 1. Distribución según diagnóstico

Diagnóstico	N	%
Maniaco grave	255	72,86
Maniaco moderado	39	11,14
Hipomaniaco	17	4,86
Mixto grave	15	4,29
Maniaco leve	13	3,71
Depresivo	7	2,00
Mixto leve	2	0,57
Mixto moderado	2	0,57
Total	350	100,00

Tabla 2. Estructura de los componentes principales*

Síntoma	C 1	C 2	C 3	C 4	C 5	No explicado
Euforia	0,1003	0,0901	0,1876	0,0291	-0,5889	,3238
Irritabilidad	0,1377	0,0859	0,1010	-0,0385	0,5363	,4349
Depresión	-0,0092	-0,0443	0,0026	0,6583	0,0084	,1385
Urgencia de pensamiento	0,0600	0,0213	0,5880	0,1059	-0,1059	,2442
Fuga de ideas	-0,0626	0,0056	0,6180	-0,0524	0,0255	,2944
Aumento de la intensidad de la voz	0,0859	0,2267	0,2520	-0,0960	-0,0330	,5313
Grandiosidad	0,3969	-0,1691	0,1277	-0,1401	0,0483	,4573
Ideas depresivas	0,0164	0,0182	0,0239	0,6829	-0,0136	,1256
Hiperactividad	0,0483	0,4069	0,1241	0,0070	0,1098	,4381
Aumento de energía	0,4514	0,0597	-0,0957	0,0843	-0,1488	,3639
Hiperbulia	0,4434	-0,0509	-0,0533	0,0391	-0,0804	,4779
Disminución de sueño	0,1395	0,3504	-0,2542	-0,0257	-0,0212	,6094
Sexualidad	0,0506	0,4148	-0,1984	-0,0530	-0,3480	,472
Distractibilidad	-0,1285	0,5484	0,1060	-0,0491	-0,0026	,3269
Aumento de sociabilidad	0,4182	-0,0294	0,0549	-0,0850	0,1800	,3957
Alteraciones de juicio	0,4267	0,0308	-0,0117	0,0722	0,0438	,4431
Labilidad afectiva	0,0024	0,3640	-0,0265	0,1673	0,3918	,3955

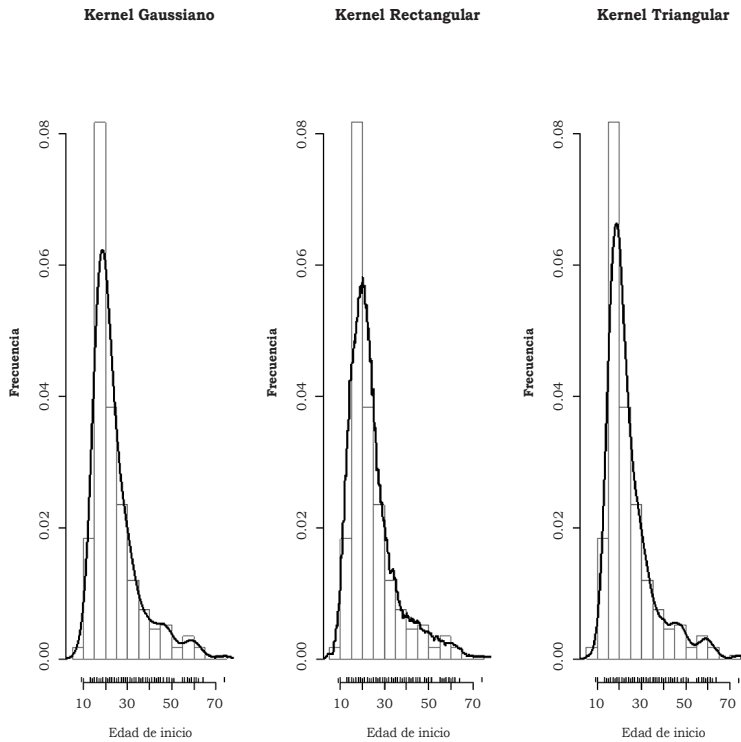
* Se destacan en negrilla las cargas significativas para cada componente.

Tabla 3. Estimadores del modelo de regresión logit multinomial*

Estructura	Componente	RR	P > z	IC 95%
Estructura 1: Inicio temprano (edad media de inicio = 17,7 años)	Activación con repercusión social	0,701	0,003	0,556 0,886
	Activación con repercusión autonómica	2,127	0,000	1,6202,791
	Pensamiento y lenguaje	0,845	0,221	0,645 1,107
	Depresión	0,670	0,003	0,516 0,870
	Afecto eufórico irritable	1,193	0,282	0,865 1,643
Estructura 2: Inicio intermedio (edad media de inicio = 23,9 años)	Activación con repercusión social	0,823	0,093	0,6551,033
	Activación con repercusión autonómica	1,615	0,000	1,243 2,099
	Pensamiento y lenguaje	0,764	0,045	0,5870,993
	Depresión	0,761	0,039	0,5870,986
	Afecto eufórico irritable	1,123	0,478	0,8141,548

* Como categoría de referencia se tomó el grupo de edad de inicio tardío (42,8 años).

Figura 1. Estimadores de densidad para la edad de inicio de enfermedad bipolar.



Discusión

De acuerdo con los resultados de este estudio, la edad de inicio de los pacientes con enfermedad bipolar puede separarse en tres grupos: uno de inicio temprano (alrededor de los 18 años), uno de inicio intermedio (cerca de los 24 años) y otro de inicio tardío (cercano a los 43 años). Estos resultados coinciden con los hallazgos de otros estudios que también sugieren la presencia de tres distribuciones, con medias de edad similares a las encontradas en este análisis: por ejemplo, en el estudio

de Hamshere y colaboradores (7), que ha manejado la muestra más grande de pacientes (1.369 pacientes), utilizando la misma metodología de análisis, los tres componentes tuvieron medias de 18,7, 28,3 y 43,9, y la cantidad de pacientes pertenecientes a cada grupo (47%, 38,8% y 14,3%) fue muy similar a los resultados encontrados en nuestro estudio. Otros estudios que utilizaron análisis con distribuciones normales mezcladas coinciden en encontrar tres componentes de edad de inicio, con medias similares a las del presente reporte (8-11,14).

En relación con las características clínicas y la edad de inicio en enfermedad bipolar, se ha planteado que los pacientes con comienzo temprano de la enfermedad presentan cuadros más graves, pobre respuesta a los reguladores de ánimo, curso más crónico y predominio de disforia o irritabilidad (1,33). En el presente estudio, si bien los pacientes con inicio temprano tuvieron un puntaje mayor en la escala EMUN, esta diferencia no resultó significativa. El tiempo de evolución de la enfermedad sí resultó mayor en el grupo de inicio temprano; sin embargo, este dato aislado, sin un indicador de deterioro asociado con la cronicidad (por ejemplo, la aplicación de una escala específica de funcionalidad o adaptación en los periodos de eutimia), no tiene mayor utilidad, pues solo estaría reflejando una consecuencia obvia, que los síntomas comienzan más temprano. Otros aspectos relacionados con características clínicas no fueron medidos en el presente estudio, por lo cual se sugiere que en investigaciones posteriores se incorporen variables como respuesta clínica al tratamiento farmacológico o historia familiar de enfermedad bipolar, variable que ha sido reportada en otros estudios como asociada con cuadros de inicio temprano (7,10).

En nuestro estudio se encontró que hay mayor probabilidad de que la sintomatología depresiva se presente en los pacientes con inicio tardío de la enfermedad; este hallazgo resulta contradictorio con lo que se ha re-

portado en otros trabajos, los cuales sugieren que más de la mitad de los pacientes debutan en la enfermedad bipolar con cuadros depresivos (47), que los pacientes con inicio temprano tienden a iniciar la enfermedad en forma de episodios depresivos y que tienen mayores tasas de intentos de suicidio (8).

Es posible que esta diferencia se deba a los instrumentos de medición, ya que en las investigaciones reportadas no se utilizaron escalas para hacer una medición de los síntomas al momento de la evaluación, sino que se recurrió a un reporte del paciente o de registros clínicos. También, se encontró que la sintomatología en los pacientes con cuadros de inicio tardío presenta mayores características relacionadas con el impacto social y menos componentes relacionados con activación autonómica. Esto puede corresponder a expectativas sociales relacionadas con la edad (se espera que los jóvenes sean más activos, por lo cual en ese grupo de edad algunos síntomas de activación pueden pasar inadvertidos). Esto también puede relacionarse con el hallazgo de que en los pacientes con inicio tardío se presentan con más probabilidad los síntomas relacionados con el pensamiento y el lenguaje.

La mayoría de pacientes en esta muestra tuvieron un inicio temprano. Este hallazgo puede estar representando un sesgo en la selección de los pacientes, ya que el hecho de encontrarse hospitalizados implica

que los pacientes tuvieron algún grado de disfuncionalidad, lo cual corresponde a una de las características encontradas en este estudio: los pacientes con cuadros de inicio temprano tuvieron más probabilidad de presentar síntomas de activación con repercusiones sociales. Sin embargo, hay reportes que sugieren que la cantidad de pacientes en este subgrupo tiende a ser mayor por diversas causas, entre las que se destacan el uso temprano de antidepresivos y estimulantes (48,49).

Una limitación adicional de este estudio tiene que ver con la manera en que se midió la edad de inicio: es probable que la percepción de síntomas ocurra en un momento posterior al inicio de la enfermedad, de hecho, esto ha sido reportado en otros estudios (50), por ello los estimadores pueden estar sesgados, con mayor probabilidad hacia valores diferentes de los que realmente se observarían si pudiera realizarse un estudio prospectivo.

Referencias

1. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, et al. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord.* 2005;7:111-8.
2. Rangel O, Sánchez R. Estudio de la estructura latente del síndrome maniaco mediante técnicas de escalamiento multidimensional. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2010;39:240-50.
3. Akiskal HS, Azorin JM, Hantouche EG. Proposed multidimensional structure of mania: beyond the euphoric-dysphoric dichotomy. *J Affect Disord.* 2003;73:7-18.
4. Swann AC, Janicak PL, Calabrese JR, et al. Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic clusters with different retrospectively-assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants. *J Affect Disord.* 2001;67:123-32.
5. Cassidy F, Forest K, Murry E, et al. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:27-32.
6. Scott DW. *Multivariate density estimation : theory, practice, and visualization.* New York: Wiley; 1992.
7. Hamshere ML, Gordon-Smith K, Forty L, et al. Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical subgroups. *J Affect Disord.* 2009;116:23-9.
8. Tozzi F, Manchia M, Galwey NW, et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2011;185:27-32.
9. Manchia M, Lampus S, Chillotti C, et al. Age at onset in Sardinian bipolar I patients: evidence for three subgroups. *Bipolar Disord.* 2008;10:443-6.
10. Lin PI, McInnis MG, Potash JB, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2006;163:240-6.
11. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry.* 2003;160:999-1001.
12. Mick E, Biederman J, Faraone SV, et al. Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13:453-62.
13. DelBello MP, Soutullo CA, Hendricks W, et al. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar Disord.* 2001;3:53-7.
14. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry.* 2005;162:257-62.

15. Manchia M, Zai CC, Squassina A, et al. Mixture regression analysis on age at onset in bipolar disorder patients: investigation of the role of serotonergic genes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20:663-70.
16. Squassina A, Manchia M, Costa M, et al. Age at onset in bipolar disorder: Investigation of the role of TaqIA polymorphism of DRD2 gene in a Sardinian sample. *Eur Psychiatry*. 2011;26:141-3.
17. Mathieu F, Dizier MH, Etain B, et al. European collaborative study of early-onset bipolar disorder: Evidence for genetic heterogeneity on 2q14 according to age at onset. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B:1425-33.
18. Lagerberg TV, Sundet K, Aminoff SR, et al. Excessive cannabis use is associated with earlier age at onset in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261:397-405.
19. De Hert M, Wampers M, Jendricko T, et al. Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2011;126:270-6.
20. da Silva Magalhaes PV, Gomes FA, Kunz M, et al. Birth-cohort and dual diagnosis effects on age-at-onset in Brazilian patients with bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120:492-5.
21. Yildiz A, Sachs GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord*. 2003;74:197-201.
22. Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, et al. Further evidence for age of onset being an indicator for severity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2002;68:343-5.
23. Engstrom C, Brandstrom S, Sigvardsson S, et al. Bipolar disorder. II: personality and age of onset. *Bipolar Disord*. 2003;5:340-8.
24. López-Larson M, Breeze JL, Kennedy DN, et al. Age-related changes in the corpus callosum in early-onset bipolar disorder assessed using volumetric and cross-sectional measurements. *Brain Imaging Behav*. 2010;4:220-31.
25. Goldberg JF, Garino JL. Age at onset of bipolar disorder and risk for comorbid borderline personality disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11:205-8.
26. Goldstein BI, Levitt AJ. Further evidence for a developmental subtype of bipolar disorder defined by age at onset: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1633-6.
27. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord*. 2005;7:119-25.
28. Masi G, Perugi G, Millepiedi S, et al. Developmental differences according to age at onset in juvenile bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16:679-85.
29. Javaid N, Kennedy JL, De Luca V. Ethnicity and Age at Onset in Bipolar Spectrum Disorders. *CNS Spectr*. 2011 Jun 1.
30. Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord*. 2009;11:391-400.
31. Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA, et al. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord*. 2009;116:176-83.
32. Ernst CL, Goldberg JF. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004;82:21-7.
33. Carter TD, Mundo E, Parikh SV, et al. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2003;37:297-303.
34. Meeks S. Bipolar disorder in the latter half of life: symptom presentation, global functioning and age of onset. *J Affect Disord*. 1999;52:161-7.
35. Morken G, Vaaler AE, Folden GE, et al. Age at onset of first episode and time to treatment in in-patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2009;194:559-60.
36. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord*. 2007;9:698-705.

37. Chengappa KN, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1636-42.
38. Tondo L, Lepri B, Cruz N, et al. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121:446-52.
39. Benazzi F, Akiskal HS. How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity? *J Affect Disord*. 2008;107:77-88.
40. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, et al. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord*. 2010;121:143-6.
41. Chu D, Gildengers AG, Houck PR, et al. Does age at onset have clinical significance in older adults with bipolar disorder? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:1266-71.
42. Depp CA, Jin H, Mohamed S, et al. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? *J Nerv Ment Dis*. 2004;192:796-9.
43. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr*. 2002;14:311-22.
44. American Psychiatric Association (APA), Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV: international version with ICD-10 codes. 4th ed. Washington: APA; 1995.
45. Sánchez R, Jaramillo L, Gómez C. Desarrollo y validación de una escala para medir síntomas maníacos: Escala para Manía de la Universidad Nacional de Colombia (EMUN). *Rev Colomb Psiquiatr*. 2008;37:516-37.
46. Leisch F. FlexMix: A general framework for finite mixture models and latent class regression in R. *J Statist Software* [internet]. 2004 [citado: 1 de febrero de 2012]. Disponible en: <http://www.jstatsoft.org/v11/i08/>.
47. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry*. 2000;41:13-8.
48. Reichart CG, van der Ende J, Wals M, et al. The use of the GBI as predictor of bipolar disorder in a population of adolescent offspring of parents with a bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005;89:147-55.
49. Cicero D, El-Mallakh RS, Holman J, et al. Antidepressant exposure in bipolar children. *Psychiatry*. 2003;66:317-22.
50. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001;67:45-59.

Conflictos de interés: Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés en este artículo.

*Recibido para evaluación: 15 de abril de 2012
Aceptado para publicación: 13 de junio de 2012*

*Correspondencia
Ricardo Sánchez Pedraza
Carrera 68A No. 24B-51, apto. 612
Bogotá, Colombia
rsanchezpe@unal.edu.co*