

Edad de inicio de los síntomas y sexo en pacientes con trastorno del espectro esquizofrénico

Ricardo Sánchez¹, Gerardo Téllez², Luis Eduardo Jaramillo¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Clínica Nuestra Señora de la Paz, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Existe controversia sobre la posibilidad de que la edad de inicio de la esquizofrenia y de algunas características clínicas del trastorno, sean diferentes entre hombres y mujeres.

Objetivo. Evaluar la relación entre sexo, edad de inicio y síntomas negativos en pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico.

Materiales y métodos. Se evaluaron 225 pacientes para medir la edad de inicio de los síntomas y el puntaje en la escala SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*). Se usaron estimadores de densidad *kernel* para evaluar las características de la edad de inicio. Se estimaron los parámetros de distribuciones mezcladas usando algoritmos de máxima verosimilitud. La relación síntomas negativos-edad de inicio se evaluó usando regresión múltiple.

Resultados. Hubo diferencia significativa en la edad de inicio según el sexo (24,5 años en hombres Vs. 27,5 años en mujeres). Se encontró asociación entre sexo y comienzo temprano de síntomas, siendo este último más frecuente en hombres. Los estimadores de densidad para la edad de inicio sugieren un modelo mezclado con tres componentes, con los siguientes parámetros: $m_1=21,55$, $sd_1=5,25$; $m_2=29,54$, $sd_2=7,22$; y $m_3=40,01$, $sd_3=3,98$. Al tener en cuenta el sexo, se aíslan dos estructuras bimodales: la de hombres tiene la menor media de edad de inicio (18,02 años) mientras que la de media más alta corresponde a las mujeres (41,03 años). Los coeficientes de regresión sugieren incremento en los síntomas negativos a medida que aumenta el tiempo con enfermedad.

Conclusión. Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que existe relación entre la edad de inicio de los síntomas, el sexo y las características clínicas, en pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico, lo que demuestra que los hombres tienen un inicio más temprano y un curso de la enfermedad con mayor deterioro.

Palabras clave: esquizofrenia y trastornos con características psicóticas/epidemiología, edad de inicio, distribución por edad y sexo, incidencia, prevalencia, resultado del tratamiento, modelos estadísticos.

Age of onset symptoms and gender in schizophrenic spectrum disorders

Introduction. Some controversy exists concerning whether the onset of schizophrenia and some clinical characteristics of the disorder are different between males and females.

Objective. The relationship between sex, age at onset and negative symptoms was evaluated in patients with schizophrenic spectrum disorders.

Materials and methods. A sample of 225 patients (89 women and 136 men) were diagnosed for schizophrenia between 2008 and 2009. Each was compared for age at onset of symptoms and SANS score (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*). Kernel density estimators were used to evaluate characteristics of age of onset with respect to gender. Parameters of the mixed distributions were estimated via maximum-likelihood algorithms. Relationships between negative symptoms score and age of onset were evaluated using multiple regression analysis.

Results. A significant difference was found in age at onset across gender (mean age of 24.5 years in men, 27.5 years in women). An association was found between gender and early onset of symptoms, with early onset occurring more frequently in male patients. Density estimates for age at onset suggested a mixture model with three components having as parameters: $m_1=21.55 \pm 5.25$; $m_2=29.54 \pm 7.22$; $m_3=40.01 \pm 3.98$. When density estimates took into account gender, two bimodal structures were found--(1) men with the lowest mean (18.0 years) and (2) the highest mean in middle-aged women

Contribución de los autores:

Ricardo Sánchez diseñó el estudio.

Gerardo Téllez recolectó los datos.

Luis Eduardo Jaramillo analizó los datos.

Todos los autores participaron en la elaboración del manuscrito.

(41.0 years). Regression coefficients suggested an increase in negative symptoms as time of disease increased.

Conclusion. The hypothesis was supported that a relationship exists between age of onset of symptoms, gender and clinical characteristics in patients with schizophrenic spectrum disorders, showing that men have an early onset and a more deteriorating course than women.

Key words: schizophrenia and disorders with psychotic features/epidemiology, age of onset, age and sex distribution, incidence, prevalence, treatment outcome; models, statistical.

La esquizofrenia es una enfermedad crónica y de características heterogéneas en sus manifestaciones clínicas, curso y mejoría con el tratamiento. Al parecer, es más frecuente en hombres; la razón hombre:mujer se ha estimado en 1,4:1, aunque en casos de inicio tardío esta razón es de 0,38:1 (1-3). No obstante, hay estudios que sugieren que esta diferencia en las frecuencias se presenta transculturalmente (4). En un metanálisis se encontró que en los países en desarrollo no hay diferencias en cuanto a la frecuencia según el sexo (2).

Entre los múltiples factores que se han relacionado con el curso de la enfermedad, están la edad de inicio y el sexo (2,5). En varios estudios se ha reportado que las mujeres presentan inicio más tardío y menor gravedad de la enfermedad (6-9). Además, en hombres se ha encontrado un peor funcionamiento premórbido, más síntomas negativos y cognoscitivos, así como una mayor frecuencia de anormalidades cerebrales estructurales o trastornos neuropsicológicos (10).

Por otro lado, en mujeres se reporta mayor frecuencia de síntomas afectivos y síntomas positivos (9), así como más mejoría con los antipsicóticos especialmente en el período premenopáusicos, aunque con mayor frecuencia de efectos secundarios (10). Sin embargo, existen reportes que no apoyan esta asociación entre sexo y la edad de inicio (11-13).

La esquizofrenia de inicio temprano, definida por algunos autores como la que comienza antes de los 45 años, se caracteriza por mayor presencia de trastornos en la forma del pensamiento, desorganización, afecto inapropiado, delirios de grandeza o pasividad, inserción y robo del pensamiento (14). En el extremo de los cuadros de inicio temprano, la esquizofrenia infantil se ha relacionado con resistencia al tratamiento

y anormalidades cerebrales, entre las que se destacan la pérdida progresiva de materia gris, el crecimiento lento de la materia blanca y la disminución progresiva del volumen del cerebelo (15). Además, se ha descrito una asociación entre el inicio temprano de la esquizofrenia y el genotipo BDNF Val66Met (16).

La esquizofrenia de comienzo tardío es una categoría pobremente definida que incluso se ha propuesto como un subtipo de esquizofrenia (17) y sobre la cual no hay acuerdo en la edad de inicio (18-20). El inicio de los síntomas de este espectro en pacientes de más de 50 años parece estar más relacionado con demencia de tipo Alzheimer (21) o con lo que han denominado algunos autores encefalopatía estática (22). La indefinición del espectro de inicio tardío se refleja en propuestas diagnósticas adicionales, tales como psicosis parecida a esquizofrenia de comienzo muy tardío, o parafrenia tardía (23). Este tipo de esquizofrenia tiende a presentar más delirios estructurados y alucinaciones como voces que comentan o acusan al paciente (14).

El eventual peor pronóstico en hombres se ha tratado de explicar por un posible mecanismo protector de los estrógenos (24), por mecanismos de tipo genético relacionados con el sexo, por un predominio de síntomas negativos en hombres, por la mayor vulnerabilidad del cerebro masculino debido a una maduración más lenta (25), por mayor exposición al trauma cerebral en los hombres (26), por una mayor frecuencia de sintomatología afectiva en mujeres, por el mismo fenómeno del inicio temprano (7), por características de personalidad premórbida y ajuste marital (27), y por una mayor frecuencia de enfermedades concomitantes con el uso patológico de sustancias en los hombres (1,28).

Teniendo en cuenta la polémica que se ha planteado en torno a la relación entre la edad de inicio y el sexo en pacientes con esquizofrenia, en la cual se involucran incluso aspectos raciales y geográficos, se llevó a cabo el presente estudio con el fin de evaluar las características de esta posible asociación, en una muestra de pacientes

Correspondencia:

Ricardo Sánchez, Carrera 68A N° 24B-51, apartamento 612, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: 316 5000, extensión 15117
rsanchezpe@unal.edu.co

Recibido: 11/08/11; aceptado:31/01/12

colombianos. Debido a lo discutible que resulta la diferenciación como entidades independientes de los trastornos esquizofrénicos, esquizofreniforme y esquizoafectivo, se incluyeron pacientes con estos trastornos, como parte de un espectro de una misma condición psicopatológica subyacente (29). Incluso, se ha visto que en algunos pacientes el diagnóstico inicial de esquizofrenia suele ser inestable y con frecuencia se cambia a trastorno esquizoafectivo (30). Además, se buscó si existían diferencias en la calificación de los síntomas negativos según el tiempo de evolución de la enfermedad, dependiendo del sexo.

Materiales y métodos

Para el presente estudio se manejó una muestra consecutiva, no probabilística, de 225 pacientes mayores de 18 años (89 mujeres, 136 hombres) que asistieron a consulta de urgencias en la Clínica Nuestra Señora de la Paz de Bogotá y en el hospital San Juan de Dios de Chía, durante el periodo comprendido entre abril de 2008 y diciembre de 2009, y que satisfacían los criterios de diagnóstico para esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo, según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision* (DSM-IV-TR).

Para incorporar la información clínica del paciente dentro del estudio, el diagnóstico debía ser concordante entre dos médicos clínicos con experiencia, quienes aplicaron una entrevista semi-estructurada usando el sistema DSM-IV-TR. La entrevista semiestructurada se basó en un formato que siguió tanto los criterios de este manual diagnóstico como las descripciones textuales de los síntomas, y se basó en la evaluación clínica (no solo en dar respuestas de sí o no a preguntas estructuradas). Estas evaluaciones se hicieron de manera independiente, con una diferencia máxima de tiempo de dos días entre cada evaluación. En caso de que solo uno de los clínicos diagnosticara esquizofrenia, el paciente no se incluía en el estudio. Se indagó la edad de inicio de síntomas a partir de la entrevista con el paciente o con un familiar. Esta edad de inicio fue definida como el primer evento de los siguientes: i) edad de la primera hospitalización psiquiátrica, ii) edad del inicio de síntomas psicóticos positivos o negativos, o iii) edad del primer contacto con el sistema de salud por sintomatología psiquiátrica.

Además, a los pacientes que ingresaban en el estudio se les registraron los valores de las variables sexo, tipo de diagnóstico y edad, y se les

aplicó la escala SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*), dentro de los primeros dos días de la hospitalización o de la consulta inicial al servicio de urgencias respectivo. Esta escala es un instrumento multidimensional que mide los síntomas negativos y deficitarios de esquizofrenia. Los posibles puntajes totales de esta escala se encuentran en un rango entre cero y 120 puntos. En el presente análisis no se contemplaron los puntajes de síntomas positivos ya que, al estar centrado en la relación sexo y edad de inicio, el interés del estudio se relacionaba más con los síntomas deficitarios o negativos.

Para el análisis estadístico descriptivo, en el caso de variables continuas, se utilizaron medias o medianas, junto con sus correspondientes indicadores de dispersión. Las variables categóricas se resumieron usando porcentajes. Se utilizaron pruebas exactas de Fisher para comparar proporciones entre grupos y pruebas de ANOVA para comparar medias; además, se emplearon métodos de regresión para estimar coeficientes que cuantificaran la relación entre variables continuas, siendo el puntaje de la escala SANS la variable dependiente y el tiempo de evolución de la enfermedad, calculado como la diferencia entre la edad en el momento de la evaluación y la edad de inicio de síntomas, la variable independiente.

Para las pruebas de hipótesis se tomó un valor de significación del 5 % y pruebas a dos colas. Para evaluar las características de la edad de inicio de los síntomas, se utilizaron procedimientos de estimación con métodos de máxima verosimilitud, de modelos de mezcla finita (estimadores de densidad *kernel*) (31). Para tal efecto, se recurrió a las tres funciones *kernel* disponibles en el programa R (gaussiana, rectangular y triangular). Posteriormente, los estimadores de densidad se representaron gráficamente en histogramas. La función que facilitó más la interpretación de los datos al efectuar la representación gráfica de las funciones de densidad, fue la rectangular. Para estimar los parámetros de las distribuciones normales mezcladas sugeridas en los histogramas, se utilizó un algoritmo de maximización-minimización enmarcado en un proceso de máxima verosimilitud, que fue desarrollado por Leisch y ensamblado dentro del paquete *flexmix* del programa R (32).

El presente análisis hace parte de un estudio efectuado para caracterizar la sintomatología del espectro esquizofrénico y fue aprobado por el

Comité de Ética de las instituciones participantes. Desde el punto de vista ético, el estudio fue calificado como "sin riesgo", ya que la información utilizada en la presente investigación se tomó de los registros clínicos pues, dentro de la práctica clínica del posgrado de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Colombia, los datos utilizados en el estudio se recolectan y consignan de forma sistemática y regular.

Resultados

La edad de los 225 pacientes tuvo una media de 41,2 años (DE=13,8 años). En el grupo de hombres la media de la edad en el momento de la evaluación fue de 38,9 años (DE=12,4 años) y en el de mujeres 44,7 años (DE=15,1 años). Esta diferencia resultó significativa ($F_{(1, 223)}=9,98$; $p=0,002$). Tanto en hombres como en mujeres el diagnóstico más frecuente fue esquizofrenia paranoide y, el menos frecuente, esquizofrenia catatónica (cuadro 1). La proporción de mujeres con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo fue significativamente superior a la proporción en hombres (prueba exacta de Fisher, $p=0,040$).

La media de la edad de inicio en hombres fue de 24,5 años (DE=8,3 años) y en mujeres de 27,5 años (DE=7,9 años); esta diferencia resultó significativa ($F_{(1, 223)}=7,5$; $p=0,007$).

Cuarenta y siete pacientes comenzaron a presentar síntomas antes de los 18 años; de estos, 37 eran hombres, lo cual correspondió a 78,7 % del grupo con inicio antes de los 18 años. Se encontró que la asociación entre sexo y comienzo de síntomas antes de los 18 años fue significativa (prueba exacta de Fisher, $p=0,004$). De 13 pacientes que comenzaron a presentar síntomas después de los 40 años, ocho (61,5 %) eran mujeres. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre sexo y comienzo de síntomas después de los 40 años (prueba exacta de Fisher, $p=0,08$).

Cuadro 1. Distribución del diagnóstico según sexo

Diagnóstico	Mujeres		Hombres	
	n	%	n	%
Esquizofrenia paranoide	31	34,83	69	50,74
Esquizofrenia residual	22	24,72	24	17,65
Trastorno esquizoafectivo	18	20,22	12	8,82
Esquizofrenia indiferenciada	11	12,36	16	11,76
Esquizofrenia desorganizada	3	3,37	10	7,35
Trastorno esquizofreniforme	3	3,37	5	3,68
Esquizofrenia catatónica	1	1,12	0	0
Total	89	100	136	100

La media de puntaje en la escala SANS fue de 50,5 en hombres (DE=32,6) y de 46,8 en mujeres (DE=31,4); esta diferencia no fue significativa.

Los estimadores de densidad para la muestra de 225 pacientes se presentan superpuestos sobre el histograma que muestra la edad de inicio de los síntomas (figura 1). Como puede verse, se insinúan tres distribuciones dentro de la muestra total: una con media cercana a los 22 años, otra con media aproximada de 27 años y otra con media cercana a los 37 años. Los parámetros de estas distribuciones mezcladas, estimados con el algoritmo de maximización-minimización de Leisch, fueron los siguientes:

componente 1: media=21,55, desviación estándar=5,25;

componente 2: media=29,54, desviación estándar=7,22, y

componente 3: media=40,01, desviación estándar=3,98.

Al calcular los estimadores de densidad para la submuestra de 136 hombres, se observó que se insinuaba una distribución bimodal, con una media cercana a los 20 años y otra media aproximada de 25 años (figura 2). Al aplicar el algoritmo de maximización-minimización, se encuentran los siguientes parámetros:

componente 1: media=18,02, desviación estándar=3,50 y

componente 2: media=27,05, desviación estándar=6,47.

Se efectuó el mismo cálculo de estimadores de densidad en la submuestra de 89 mujeres, encontrándose también un componente bimodal, pero, que a diferencia del grupo de hombres, tiene una segunda media cercana a los 40 años (figura 3). El algoritmo de Leisch en este caso reporta los siguientes parámetros:

componente 1: media=25,13, desviación estándar=5,80 y

componente 2: media=41,03; desviación estándar=2,58.

Las características de los estimadores de densidad para hombres y mujeres se contrastan en el gráfico de contorno, o de curvas de nivel, mostrado en la figura 4. Estos gráficos permiten proyectar las relaciones entre variables en una estructura tridimensional; en este caso, la cantidad

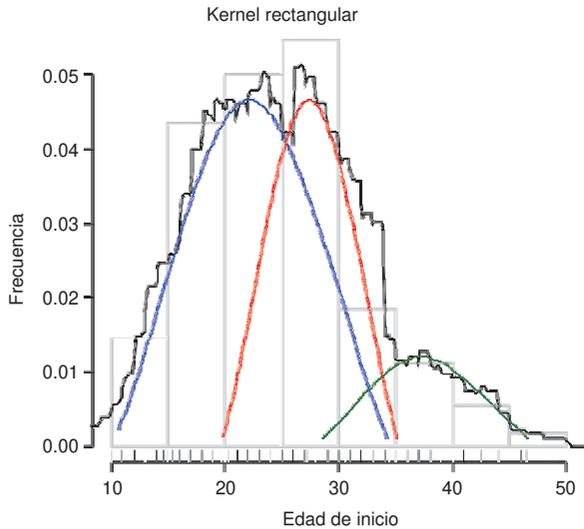


Figura 1. Estimadores de densidad de la edad de inicio de síntomas en 225 pacientes, sobrepuestos sobre el histograma

de sujetos, que genera las curvas de nivel, puede observarse en relación con el tiempo de evolución y la intensidad de los síntomas negativos. Puede verse que las mujeres, en general, alcanzan menores puntajes de síntomas negativos y que las zonas correspondientes a mayor gravedad de síntomas negativos y menor tiempo de evolución (cuadrantes superiores izquierdos), están más densamente ocupados en el caso de los hombres.

Los análisis de regresión mostraron los coeficientes que se presentan en el cuadro 2. Como puede verse, en la muestra de 225 pacientes, por cada año de evolución de la enfermedad la calificación

de síntomas negativos aumenta 1,1 puntos de la escala SANS. Al efectuar el análisis mediante la estratificación por sexo, puede verse que el efecto del paso del tiempo sobre la sintomatología negativa es casi el doble en el sexo masculino que en el femenino ($\beta=1,4$ en hombres, $\beta=0,8$ en mujeres). Sin embargo, al calcular el valor del coeficiente de regresión ajustando por el sexo, no se encuentra diferencia en el estimador de asociación (β ajustado=1,1, IC_{95%} 0,76-1,44).

Discusión

Kraepelin fue el primero en afirmar que la esquizofrenia en los hombres tiene un inicio más temprano (33). Aunque la mayoría de estudios han confirmado esta descripción inicial, algunos reportes contradicen estos resultados. Hasta donde tenemos información, el presente es el primer estudio que busca evaluar la eventual relación entre sexo y edad de inicio de síntomas esquizofrénicos, en una población de pacientes colombianos. En el grupo de pacientes estudiado se encontró una razón de hombres a mujeres de 1,5:1, lo cual es similar a lo reportado en diferentes estudios (2). Sin embargo, el hecho de que el grupo de pacientes de este estudio no fue seleccionado mediante un muestreo probabilístico, cuestiona la posibilidad de generalizar el hallazgo. Otro elemento que podría estar generando un sesgo en los resultados, es el hecho de que en la muestra estén más representados algunos subtipos de esquizofrenia. Esto puede influir sobre los estimadores de edad encontrados, teniendo

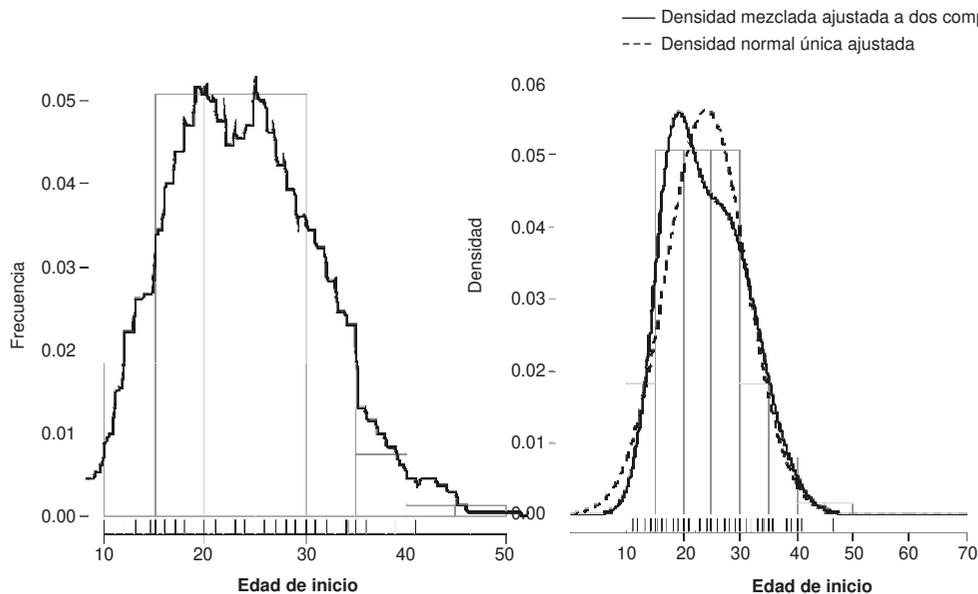


Figura 2. Estimadores de densidad para la edad de inicio de síntomas en hombres

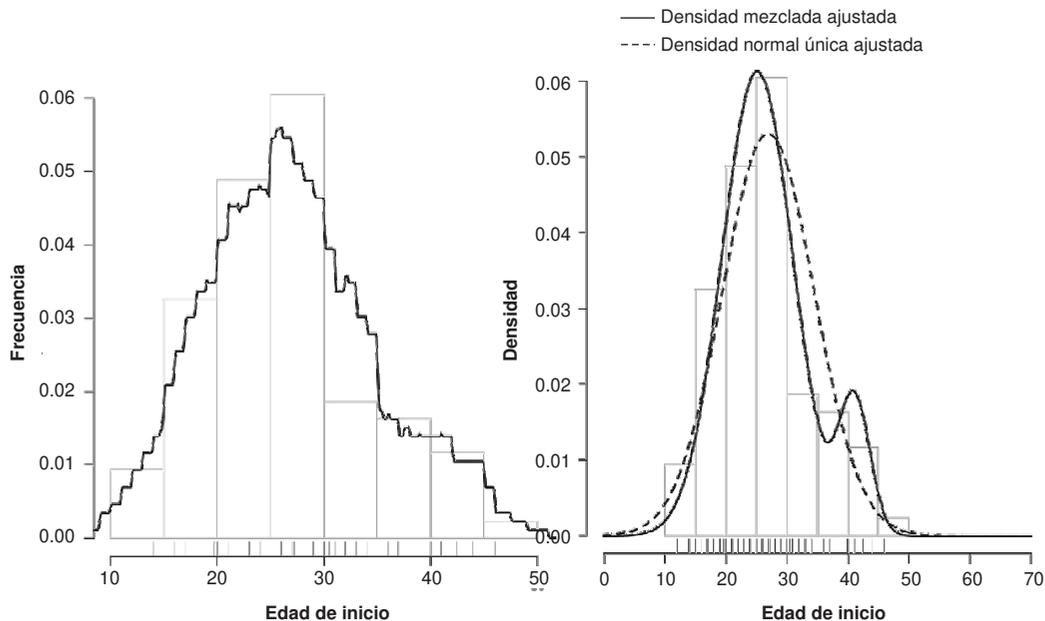


Figura 3. Estimadores de densidad para la edad de inicio de síntomas en mujeres

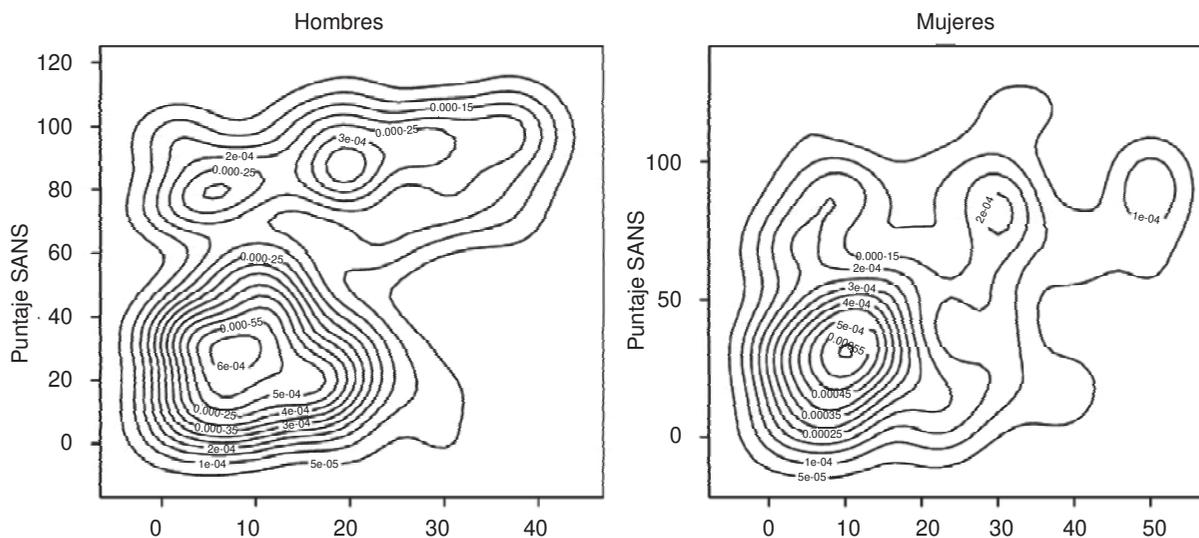


Figura 4. Gráfico de contorno de los estimadores de densidad para hombres y mujeres

en cuenta que la esquizofrenia paranoide, la más frecuente en esta muestra de pacientes, se ha relacionado con una edad de inicio más tardía y una menor frecuencia de sintomatología negativa.

En este estudio transversal se encontraron datos estadísticamente significativos de una relación entre sexo, edad de inicio y síntomas negativos. Los hallazgos confirman los resultados de estudios previos que sugieren que los hombres presentan un inicio de la enfermedad más temprano y que presentan un curso con un perfil clínico más desfavorable; los síntomas negativos son más estables y responden menos favorablemente al

tratamiento que los síntomas positivos. Igualmente, los resultados muestran que los trastornos del espectro esquizofrénico de inicio tardío se presentan más frecuentemente en mujeres. Las diferencias encontradas en las edades de inicio y eventualmente en el perfil sintomático, podrían sugerir que los trastornos, aunque clínicamente parecidos, corresponden a distintas enfermedades agrupadas actualmente bajo una misma categoría. Esto último es especialmente aplicable a las categorías de inicio tardío que, como se mencionó previamente, han sido cuestionadas como enfermedades del espectro esquizofrénico.

Cuadro 2. Coeficientes de regresión para el modelo de puntaje de síntomas negativos (escala SANS) dependiente de tiempo de evolución de la enfermedad

	Coeficiente *	IC 95 %	
Hombres	1,4	0,91	1,89
Mujeres	0,8	0,37	1,30
Total	1,1	0,73	1,40

* Todos los coeficientes fueron significativamente diferentes de cero ($p < 0,000$)

En el presente estudio se efectuó una medición de los síntomas negativos, teniendo en cuenta que tienden a ser más estables en el tiempo que los positivos y que han mostrado alguna relación con la edad de inicio y con el sexo; hay reportes de que estos síntomas son más frecuentes en los hombres (34). Sin embargo, en la muestra estudiada no se encontraron diferencias significativas en los puntajes de la escala SANS. No puede excluirse que, aunque los pacientes fueron evaluados tempranamente en el curso de su tratamiento, tal hallazgo pueda estar relacionado con la utilización de fármacos que pueden generar este tipo de sintomatología negativa. Tampoco puede excluirse que haya habido un efecto de enfermedades concomitantes, específicamente por diagnósticos duales en el eje uno relacionados con trastornos por consumo de sustancias, teniendo en cuenta que dentro del diseño no se tomaron precauciones para controlar esta variable.

El haber encontrado que a mayor evolución de la enfermedad hay más sintomatología negativa (por cada año aumenta un punto la escala SANS), no necesariamente significa que la evolución en el tiempo es el factor responsable de la aparición de síntomas deficitarios. Dada la naturaleza transversal de este estudio, no puede excluirse que lo que se relaciona causalmente con este tipo de sintomatología sea el inicio temprano y no la duración de la enfermedad (obviamente, el inicio temprano se reflejaría en una mayor duración de la enfermedad). De todos modos, siendo tan heterogéneo el espectro de enfermedades esquizofrénicas, no puede excluirse que los dos mecanismos propuestos (inicio temprano y tiempo de evolución) puedan operar causalmente en diferentes entidades clínicas cubiertas bajo el mismo espectro (35). En otras palabras, no es posible saber si el inicio temprano de la enfermedad supone un curso más maligno, o si el curso de la enfermedad se maligniza dependiendo del tiempo de evolución del trastorno. Esto podría aclararse con el diseño de estudios longitudinales que,

aunque tienen claras fortalezas, plantean grandes dificultades técnicas y logísticas.

Un aspecto que se sugiere para estudios posteriores es evaluar otros factores asociados con el inicio temprano como, por ejemplo, la historia familiar (36).

Además de las limitaciones que se han mencionado previamente (diseño transversal, alta representación del subtipo paranoide, falta de muestreo probabilístico, medición de algunas variables bajo efecto de psicofármacos), se deben destacar los siguientes elementos.

La determinación de la edad de inicio está sujeta a un claro sesgo de información, ya que en muchos casos los síntomas pueden ser evidentes solo tiempo después de que empiece la enfermedad. Además, los pacientes con un curso más crónico podrían aportar datos menos confiables sobre el inicio de la enfermedad (esto puede generar un sesgo de información).

El hecho de que los pacientes estudiados sean los que acuden a un tratamiento intrahospitalario, no permite generalizar los resultados a todos los que presentan este espectro sintomático. Los resultados de este estudio deberían contrastarse con estudios en pacientes estables, no hospitalizados, pues no se puede descartar que aquellos con cursos prolongados, pero que no han requerido hospitalización, tengan enfermedades con comportamiento más benigno.

En conclusión, los hallazgos del presente estudio apoyan la teoría de que el curso clínico de los trastornos del espectro esquizofrénico es diferente en hombres y en mujeres. Los hombres tienen un inicio más temprano y una progresión hacia los síntomas negativos más marcado que las mujeres. Por su lado, las mujeres tienden a presentar más frecuentemente cuadros de aparición tardía.

Conflicto de intereses

Los autores del presente manuscrito declaramos no tener conflictos de interés relacionados con el contenido del material que estamos sometiendo.

Financiación

Universidad Nacional de Colombia.

Referencias

1. **Abel KM, Drake R, Goldstein JM.** Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:417-28.
2. **Aleman A, Kahn RS, Selten JP.** Sex differences in the risk of schizophrenia: Evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:565-71.

3. **Castle DJ, Murray RM.** The epidemiology of late-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19:691-700.
4. **Hambrecht M, Maurer K, Hafner H, Sartorius N.** Transnational stability of gender differences in schizophrenia? An analysis based on the WHO study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1992;242:6-12.
5. **Lindstrom LH.** Clinical and biological markers for outcome in schizophrenia: A review of a longitudinal follow-up study in Uppsala schizophrenia research project. *Neuropsychopharmacology.* 1996;14(Suppl.):23S-6.
6. **Hafner H, Hambrecht M, Loffler W, Munk-Jorgensen P, Riecher-Rossler A.** Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychol Med.* 1998;28:351-65.
7. **Kao YC, Liu YP.** Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry.* 2010;10:63.
8. **Gureje O, Bamidele RW.** Gender and schizophrenia: Association of age at onset with antecedent, clinical and outcome features. *Aust N Z J Psychiatry.* 1998;32:415-23.
9. **Lindamer LA, Lohr JB, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV.** Gender-related clinical differences in older patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:61-7.
10. **Leung A, Chue P.** Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;401:3-38.
11. **Hambrecht M, Maurer K, Hafner H.** Gender differences in schizophrenia in three cultures. Results of the WHO collaborative study on psychiatric disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1992;27:117-21.
12. **Naqvi I, Murtaza M, Nazir MR, Naqvi HA.** Gender difference in age at onset of schizophrenia: A cross sectional study from Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2010;60:886-9.
13. **Segarra R, Ojeda N, Zabala A, García J, Catalan A, Eguiluz JI, et al.** Similarities in early course among men and women with a first episode of schizophrenia and schizophreniform disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011.
14. **Howard R, Castle D, Wessely S, Murray R.** A comparative study of 470 cases of early-onset and late-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1993;163:352-7.
15. **Schultz SK, Ho BC, Andreasen NC.** Clinical features characterizing young-onset and intermediate-onset schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12:502-5.
16. **Rapoport JL, Gogtay N.** Childhood onset schizophrenia: Support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29:251-8.
17. **Chao HM, Kao HT, Porton B.** BDNF Val66Met variant and age of onset in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147:505-6.
18. **Vahia IV, Palmer BW, Depp C, Fellows I, Golshan S, Kraemer HC, et al.** Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122:414-26.
19. **Convert H, Védie C, Paulin P.** Late-onset schizophrenia or chronic delusion. *Encephale.* 2006;32:957-61.
20. **Jeste DV, Harless KA, Palmer BW.** Chronic late-onset schizophrenia-like psychosis that remitted: Revisiting Newton's psychosis? *Am J Psychiatry.* 2000;157:444-9.
21. **Wynn PA, Castle DJ.** Late-onset schizophrenia: Epidemiology, diagnosis, management and outcomes. *Drugs Aging.* 1999;15:81-9.
22. **Brodaty H, Sachdev P, Koschera A, Monk D, Cullen B.** Long-term outcome of late-onset schizophrenia: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2003;183:213-9.
23. **Palmer BW, Bondi MW, Twamley EW, Thal L, Golshan S, Jeste DV.** Are late-onset schizophrenia spectrum disorders neurodegenerative conditions? Annual rates of change on two dementia measures. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15:45-52.
24. **Lagodka A, Robert P.** Is late-onset schizophrenia related to neurodegenerative processes? A review of literature. *Encephale.* 2009;35:386-93.
25. **Hafner H.** Gender differences in schizophrenia. *Psycho-neuroendocrinology.* 2003;28(Suppl.2):17-54.
26. **Benes FM, Turtle M, Khan Y, Farol P.** Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:477-84.
27. **Laloo R, Sheiham A.** Risk factors for childhood major and minor head and other injuries in a nationally representative sample. *Injury.* 2003;34:261-6.
28. **Jablensky A, Cole SW.** Is the earlier age at onset of schizophrenia in males a confounded finding? Results from a cross-cultural investigation. *Br J Psychiatry.* 1997;170:234-40.
29. **Estrada G, Fatjo-Vilas M, Muñoz MJ, Pulido G, Minano MJ, Toledo E, et al.** Cannabis use and age at onset of psychosis: Further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123:485-92.
30. **Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa HM, Sánchez-Toledo JP, Zarate CA Jr, et al.** McLean-Harvard International First-Episode Project: Two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:458-66.
31. **Werry JS, McClellan JM.** Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31:147-50.
32. **Scott DW.** Multivariate density estimation: Theory, practice, and visualization. New York: Wiley; 1992.
33. **Leisch F.** FlexMix: A general framework for finite mixture models and latent class regression in R. *Journal of Statistical Software.* 2004;11(8). Fecha de consulta: 24 de noviembre de 2011. Disponible en: <http://www.jstatsoft.org/v11/i08/>.
34. **Kraepelin E, Quen JM.** Psychiatry: A textbook for students and physicians. Canton, MA: Science History Publications/USA; 1990.
35. **Suvisaari JM, Haukka J, Tanskanen A, Lonnqvist JK.** Age at onset and outcome in schizophrenia are related to the degree of familial loading. *Br J Psychiatry.* 1998;173:494-500.
36. **Haukka J, Suvisaari J, Lonnqvist J.** Increasing age does not decrease risk of schizophrenia up to age 40. *Schizophr Res.* 2003;61:105-10.