



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS EN EL CAMPO DE LA PSIQUIATRÍA

BÚSQUEDA DE ANORMALIDADES FÍSICAS
MENORES ENTRE DOS HERMANOS
ESQUIZOFRÉNICOS Y UN HERMANO SANO.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

DR. FÉLIX ARMANDO AMBROSIO GALLARDO

TUTOR DE LA INVESTIGACIÓN: DR. HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ

COTUTOR DE LA INVESTIGACIÓN: DR. ROGELIO APIQUIÁN



MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A mi esposa:

Rosa María Moctezuma Toledo

A mi hijo:

Djamil Armando Ambrosio Moctezuma

Por su comprensión, apoyo y amor que les tengo...

INDICE

1.	RESÚMEN	3
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
3.	ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	4
4.	DIAGNOSTICO DE ESQUIZOFRENIA	32
5.	ESCALAS DE APRECIACIÓN Y MEDICION ANTROPOMÉTRICAS	37
6.	JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	41
7.	OBJETIVOS	41
	• GENERALES	41
	• ESPECÍFICOS	41
8.	HIPÓTESIS	41
9.	METODOLOGÍA	42
	• DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	42
	• DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA	42
	PROCEDIMIENTO	42
	RECURSOS (FISICOS, HUMANOS, ECONOMICOS)	42
	1. Instalaciones del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernadino Álvarez”, “Samuel Ramírez Moreno y Hospitales Psiquiatricos del Estado de México como La Salud, José Sáyo y Adolfo Nieto.	42
	• DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN	43
	i. Criterios de Inclusión	43
	ii. Criterios de Exclusión	44
	iii. Criterios de Eliminación	44
	Hermanos con Esquizofrenia y hermano sano:	44
	• DELIMITACIÓN DEL ESPACIO Y TIEMPO	44
10.	ANALISIS ESTADÍSTICO	45
	• FORMAS DE SEGUIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE DATOS	45
	Anexos	45
11.	RESULTADOS	45
12.	DISCUSIÓN	49
13.	CONCLUSIONES	50
14.	BIBLIOGRAFÍA	53
15.	ANEXOS	61
	• MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE JUDITH HALL	61
	• ESCALA WALDROP MODIFICADA POR GOURION ET AL 2000	67
	• TABLAS Y GRÁFICAS	72

1. RESÚMEN

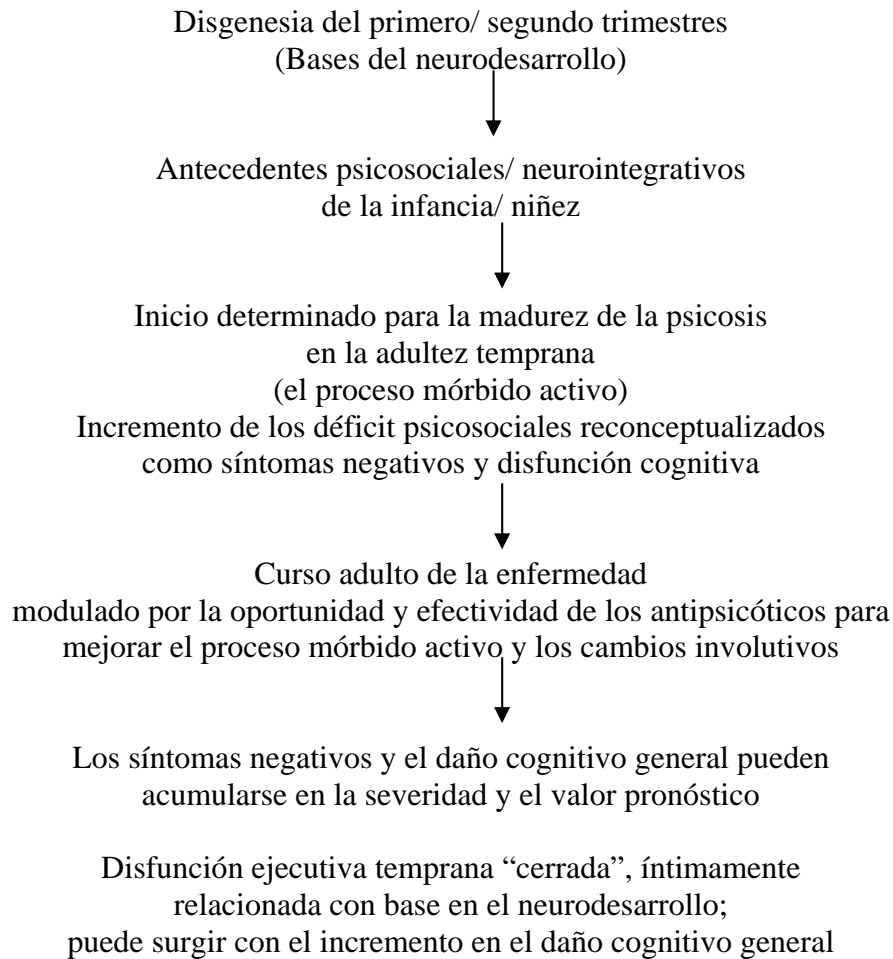
INTRODUCCIÓN: Las Anomalías Físicas Menores (AFM) pueden servir como marcadores de riesgo en el proceso de detección temprana de la Esquizofrenia. Para poder determinarlas, realizamos en nuestros pacientes el presente estudio descriptivo y transversal. **MATERIALES Y METODOS:** Se obtuvo una muestra por cuota de 135 sujetos, compuesta por 45 pares de hermanos diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo al DIGS, y que estuvieran bajo tratamiento en los hospitales psiquiátricos Fray Bernardino Álvarez, José Sáyo, La Salud, Adolfo Nieto y 45 hermanos no afectados. Las evaluaciones se realizaron mediante la Escala Waldrop modificada por Gourion et al. (2001) y una escala antropométrica basada en el Handbook of Normal Physical Measurements (Judith Hall). A los datos se les realizó un análisis Descriptivo con Pruebas de Resumen, X^2 , ANOVA y Regresión Logística. **RESULTADOS:** 75 sujetos presentaban diagnóstico de esquizofrenia paranoide y 25 con otras variantes de esquizofrenia, con nivel de funcionamiento del 60.7%. Las AFM significativas fueron: **Paladar estrecho y plano u ojival y profundo** [$p < 0.0001$]; **Clinodactilia moderada o importante** [$p < 0.0001$]; **uñas de las manos hiperconvexas** [$p < 0.0001$], **altura frontal** [$p < 0.0001$]; **altura facial superior** [$p < 0.0001$]; **altura facial inferior** [$p < 0.0001$]; **altura facial total** [$p < 0.0001$]; **distancia intracántica** [$p < 0.0001$]; **distancia interpupilar** [$p < 0.0001$]; **longitud de la comisura palpebral derecha** [$p < 0.0001$]; **longitud del oído derecho** [$p < 0.0001$]; **longitud del oído izquierdo** [ANOVA por grupo, $F = 5.24$, $df = 1$, $p < 0.02$; ANOVA, $F = 44.42$, $df = 1$, $p < 0.0001$]; **ancho del oído derecho** [$p < 0.0001$]; **longitud nasal** [$p < 0.0001$]; **protrusión nasal** [$p < 0.0001$]; **amplitud nasal** [$p < 0.0001$]; **filtrum** [$p < 0.0001$]; **distancia intercomisural** [ANOVA, $F = 16.36$, $df = 1$, $p < 0.0001$; ANOVA por grupo y sexo, $F = 5.76$, $df = 1$, $p < 0.01$]. **CONCLUSIONES:** Estos resultados concuerdan con reportes previos; observándose nuevas alteraciones craneofaciales que nos pueden conducir a confirmar la hipótesis de que la esquizofrenia está asociada a alteraciones en el neurodesarrollo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe relación entre las anomalías físicas menores antropométricas y el diagnóstico de esquizofrenia?

3. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

ESQUEMA DE LA TRAYECTORIA DEL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LA ESQUIZOFRENIA (Según Waddington y cols.)



La esquizofrenia es un padecimiento que desde Kraepelin a finales del siglo XIX y principios del XX, se abocó a estudiarla, refiriéndose a ella como “Demencia Precoz” y posteriormente E. Bleuler le cambia el nombre por el de esquizofrenia. Los psicólogos como Freud intentan darle una explicación psicodinámica, misma que perdura hasta el advenimiento de las clasificaciones mundialmente reconocidas para los trastornos mentales avalados por la Organización Mundial de la Salud (CIE-I al CIE-X, 1992)⁷⁴ y posteriormente las realizadas por la Asociación Psiquiátrica Americana (del DSM-I al DSM-IV-R actual)¹⁰, en que ya no se aceptan más estas explicaciones Freudianas porque no se pueden someter a la investigación científica. Por tal motivo podríamos decir que aún no se han encontrado la o las causas que puedan provocar el padecimiento, ya que se han observado tanto factores posiblemente heredados como ambientales y actualmente la hipótesis

de las alteraciones del neurodesarrollo. La frecuencia del padecimiento es de 0.5:1000 aproximadamente en la población general (Kaplan y Sadock, 1982) ⁵⁶. En México, se tiene informes que le corresponden a un 0.7% de la población (Caraveo y col. 1994) ¹⁶.

Los síntomas esquizofrénicos son clasificados por grupos, según el DSM-IV ¹⁰ el grupo A: Debe tener dos o más de los siguientes síntomas, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de un mes (o menos si ha sido tratado con éxito): ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado (p. Ej., descarrilamiento frecuente del lenguaje e incoherencia), comportamiento catatónico o gravemente desorganizado, síntomas negativos (por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia). En el grupo B, Disfunción social/ laboral: Estas áreas 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 esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral. Grupo C, duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses, Grupo D, Exclusión de los trastornos esquizoafectivos y del estado de ánimo; Grupo E, Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica; Grupo F, Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

En cuanto al tratamiento, resultan eficaces diversas clases de fármacos para el tratamiento sintomático de los trastornos psiquiátricos ⁵⁶. Estos se usan de manera más apropiada para tratar la esquizofrenia. También se utiliza como una alternativa, el tratamiento electro convulsivo (TEC).

A pesar de que el comienzo clínico ocurre en los adultos jóvenes, las anormalidades neurales de la esquizofrenia ocurren durante el desarrollo cerebral. Esto está sustentado en las siguientes razones: a) las evidencias epidemiológicas de una asociación con alteraciones del embarazo, obstétricas y prenatales y b) la relación entre la conducta infantil y las anormalidades neurológicas antes del comienzo de la enfermedad. Las evidencias patológicas en la neuroimagen consisten en defectos tempranos del desarrollo cerebral y de las estructuras asociadas (por ejemplo, la craneofacial) las cuales son de origen ectodérmico.

Durante el desarrollo embrionario, en la tercera semana de gestación se lleva a cabo la gastrulación, la cual es un proceso mediante el cual se establecen las tres capas germinativas (**ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**) en el embrión. La gastrulación comienza con la formación de la **línea primitiva** en la superficie del epiblasto. Las células del epiblasto migran hacia la línea primitiva que cuando alcanzan la región de la línea adquieren una forma de redoma, se desprenden del epiblasto y se deslizan debajo de éste. La migración y especificación celulares son controladas por el **factor de crecimiento fibroblástico 8 (FGF8)**, sintetizado por las mismas células de la línea primitiva. Este factor de crecimiento controla el movimiento celular mediante la regulación negativa de cadherina E, proteína que normalmente une a las células epiblasticas entre

sí. El FGF8 controla la especificación celular hacia el mesodermo por la regulación de la expresión de Brachyury (T). Cuando las células se han invaginado, algunas se desplazan hacia el hipoblasto y dan lugar al endodermo, mientras que otras se sitúan entre el epiblasto y el endodermo, para constituir el mesodermo. Las células que quedan en el epiblasto forman el **ectodermo**. De tal modo que el epiblasto, mediante el proceso de gastrulación, es el origen de todas las capas germinativas del embrión. Más adelante, la placa precordial (mesodermo precordial) tendrá importancia en la inducción del cerebro anterior. La membrana bucofaríngea en el extremo craneal del disco consiste en una pequeña región de células ectodérmicas y endodérmicas fuertemente adheridas que representan el futuro orificio de la cavidad bucal (Embriología Médica de Langman⁸²).

El establecimiento de los ejes corporales, anteroposterior, dorsoventral e izquierda-derecha, tiene lugar antes y durante el período de gastrulación. El eje anteroposterior está indicado por células que se encuentran en el margen anterior (craneal) del disco embrionario. El **endodermo visceral anterior (AVE)**, expresa genes esenciales para la formación de la cabeza, como los factores de transcripción **OTX**, **LIM1** y **HESX1**, y el factor secretado **cerberus**. Estos genes establecen el extremo craneal del embrión antes de la gastrulación. La línea primitiva es iniciada y mantenida por la expresión de **Nodal**, un miembro de la familia de genes del **factor de crecimiento transformador β (TGF- β)**. Una vez que se formó la línea primitiva, cierto número de genes regulan la formación del mesodermo dorsal y ventral y de estructuras de la cabeza y de la cola. Otro miembro de la familia TGF- β , la **proteína morfogénica del hueso 4 (BMP4)** es secretada en todo el disco embrionario. La **cordina** (activada por el factor de transcripción **Gooseoid**), **nogina** y **folistatina** antagonizan la actividad de BMP4 dando como resultado que el mesodermo craneal sea dorsalizado en notocorda, somitas y somitómeros. Posteriormente estos tres genes son expresados en la notocorda y resultan importantes para la inducción neural en la región craneal⁸².

Del mismo modo, **HNF-3 β** (factor nuclear hepático -3 β) mantiene al nódulo y posteriormente induce la especificación regional en áreas del cerebro anterior y del cerebro medio. Si HNF-3 β está ausente, los embriones no logran gastrular apropiadamente y las estructuras del cerebro anterior y medio no se forman. Como ya se mencionó, Gooseoid activa a los inhibidores de BMP4 y contribuye a la regulación del desarrollo de la cabeza. La sobreexpresión o la expresión insuficiente de este gen da origen a malformaciones importantes de la región de la cabeza⁸².

Cuando comienza la tercera semana de desarrollo, la hoja germinativa ectodérmica tiene forma de disco aplanado, algo más ancho en la región cefálica que en la caudal. Aparecen la notocorda y el mesodermo precordial que inducen al ectodermo que los recubre a aumentar de grosor y formar la **placa neural**. Las células de la placa componen el **neuroectodermo** y su inducción representa el fenómeno inicial del proceso de neurulación. La inducción de estructuras caudales de la placa neural (cerebro posterior y médula espinal) requiere de dos proteínas de secreción, **WNT3a** y **FGF**. Además, el **ácido retinoico** parece desempeñar un papel clave en la organización del eje craneocaudal, puesto que puede causar una reespecificación de algunos

segmentos craneales en caudales por la regulación de la expresión de **genes de la caja homeótica (homeobox)**.

A medida que los pliegues neurales se elevan y se fusionan, las células del borde lateral o cresta del neuroectodermo comienzan a separarse de las que se encuentran en su vecindad. Esta población celular, la **cresta neural**, experimenta a su salida del neuroectodermo una transición de **epitelial a mesenquimatosa** para penetrar en el mesodermo subyacente por migración activa y desplazamiento. Las células de la cresta neural de la región del tronco dejan los pliegues neurales después del cierre del tubo neural y siguen uno de dos caminos migratorios posibles: 1) un trayecto dorsal a través de la dermis, en donde podrían entrar en el ectodermo a través de perforaciones presentes en la lámina basal para formar **melanocitos** en la piel y en los folículos pilosos, y 2) un recorrido ventral a través de la mitad anterior de cada somita para dar origen a **neuronas de ganglios sensoriales, simpáticos y entéricos, células de Schwann y células de la médula suprarrenal**. Las células de la cresta neural también se forman y migran desde los pliegues neurales craneales y abandonan el tubo neural antes de que se produzca el cierre en esa región. Estas células contribuyen al **esqueleto craneofacial** y también aportan **neuronas para ganglios craneales, células gliales, melanocitos** y otros tipos celulares.

En términos generales, de la capa germinativa ectodérmica derivan los órganos y estructuras que mantienen el contacto con el mundo exterior: a) sistema nervioso central; b) sistema nervioso periférico; c) epitelio sensorial del oído, la nariz y el ojo, y d) epidermis, incluidos el pelo y las uñas, entre otros.

Los genes de **caja homeótica** son conocidos por su **homeodominio**, una región que se une al DNA, llamada **caja homeótica**. Codifican para factores de transcripción que activan cascadas de genes y regulan fenómenos como la formación de los ejes y la segmentación. Muchos genes de caja homeótica se reúnen en **complejos homeóticos**, aunque otros genes también contienen el homeodominio. Un grupo importante de genes para la especificación del eje craneocaudal en *Drosophila* es el complejo de genes homeóticos **Hom-C**. Estos genes, que contienen los tipos de genes homeóticos **Antennapedia** y **Rithorax**, están organizados en un solo cromosoma como una unidad funcional. De este modo, los genes que especifican las estructuras más craneales se hallan en el extremo 3' del DNA y se expresan primero, en tanto que los genes que controlan el desarrollo posterior son expresados secuencialmente hacia el extremo 5'. Estos genes están **conservados** en el ser humano y existen en forma de cuatro copias, **HOXA, HOXB, HOXC y HOXD**, dispuestos y expresados al igual que la *Drosophila*. De tal modo, cada grupo se localiza en un cromosoma separado, y los genes de cada grupo se numeran del 1 al 13⁸². Los genes con el mismo número pero pertenecientes a complejos distintos forman un grupo **parálogo**, como HOXA4, HOXB4, HOXC4 y HOXD4. La forma de expresión de estos genes, junto con los datos provenientes de experimentos de **inactivación génica dirigida (knockout)**, en los que se producen ratones que carecen de uno o más de estos genes, afirma la hipótesis de que tienen un papel en el establecimiento del patrón craneocaudal de los derivados de las tres capas germinativas.

Por otra parte, el sistema esquelético se desarrolla a partir del **mesodermo paraxial**, de la **lámina del mesodermo lateral (hoja somática)** y la **cresta neural**. El mesodermo paraxial forma una serie **segmentada** de bloques de tejido a cada lado del tubo neural, denominados **somitómeras** en la región cefálica y **somitas** desde la región occipital. Los somitas se diferencian en una porción ventromedial, el **esclerotoma**, y una parte dorsolateral, el **dermomiótoma**. Al finalizar la cuarta semana, las células del esclerotoma se tornan polimorfas y constituyen un tejido laxo, el **mesénquima**, o tejido conectivo embrionario. Las células mesenquimatosas se caracterizan porque emigran y se diferencian de muchas maneras; pueden convertirse en fibroblastos, condroblastos u **osteoblastos**. La capacidad de formar hueso del mesénquima no está limitada a las células del esclerotoma, también tiene lugar en la hoja somática del mesodermo de la pared del cuerpo, que aporta células mesodérmicas para constituir las cinturas escapular y pelviana y los huesos largos de las extremidades. Se ha demostrado, asimismo, que las células de la cresta neural de la región cefálica se diferencian en mesénquima y participan en la formación de los huesos de la cara y el cráneo. Los somitas y somitómeras occipitales contribuyen igualmente a la formación de la bóveda craneana y de la base del cráneo.

El neurocráneo cartilaginoso o condrocráneo está formado, en un comienzo, por varios cartílagos separados. Los que se encuentran por delante del límite rostral de la notocorda, que termina a nivel de la glándula hipófisis en el centro de la silla turca, derivan de las células de la cresta neural. Forman el **condrocráneo precordial**. Los que están por detrás de éste límite provienen de los esclerotomas occipitales en el mesodermo paraxial y forman el **condrocráneo cordal**. Cuando estos cartílagos se fusionan y se osifican mediante el proceso de osificación endocondral, se forma la base del cráneo.

El viscerocráneo, formado por los huesos de la cara, se origina principalmente en los cartílagos de los dos primeros arcos faríngeos. El primer arco da origen a una porción dorsal, la **apófisis maxilar**, que se extiende hacia delante por debajo de la región ocular y forma el **maxilar**, el **hueso cigomático** y **parte del hueso temporal**. La porción ventral se denomina **proceso mandibular** y contiene el **cartílago de Meckel**. El mesénquima que rodea al cartílago de Meckel se condensa y se osifica por el proceso de osificación membranosa para dar origen al **maxilar inferior**. El mesénquima para la formación de los huesos de la cara deriva de células de la cresta neural que forman también los huesos nasal y lagrimal.

Los esbozos o primordios de los miembros son visibles en forma de evaginaciones de la pared ventrolateral del cuerpo al término de la cuarta semana del desarrollo. En el borde distal de los esbozos, el ectodermo está algo engrosado y forma la **cresta apical ectodérmica (CAE)**. Esta cresta tiene influencia inductiva sobre el mesénquima subyacente, lo cual hace que éste se mantenga como una población de células no diferenciadas, en proceso de proliferación rápida, conocida como **zona de progreso**. Los dedos de las manos y de los pies se forman cuando la **muerte celular** en la CAE separa esta cresta en cinco partes. La formación posterior de los dedos depende de su continua evaginación por influencia de los cinco segmentos del ectodermo de la

cresta, la condensación del mesénquima para formar los rayos digitales cartilagosos y la muerte del tejido intercalado entre los rayos.

La posición de las extremidades a lo largo del eje craneocaudal en las regiones laterales del embrión está regulada por los genes **HOX**, que se expresan a lo largo de ese eje. Estos genes de caja homeótica se expresan en un patrón superpuesto desde la cabeza hasta la cola, y algunos tienen un límite más craneal que otros. Por ejemplo, en el borde craneal de la extremidad superior está el límite de expresión craneal de **HOXB8**, y la expresión ectópica del gen altera la posición de estas extremidades. Una vez que se determina la posición a lo largo del eje craneocaudal, el crecimiento debe ser regulado a lo largo de los ejes proximodistal, anteroposterior y dorsoventral. Lo primero que se produce es una evaginación de la extremidad, iniciada por la acción de TBX5 y FGF10 en la extremidad superior y de TBX4 y FGF10 en la extremidad inferior secretados por las células de la lámina del mesodermo lateral. Una vez que ha comenzado la evaginación, las proteínas morfogénicas del hueso (BMP), expresadas en el ectodermo ventral, inducen la formación de la CAE mediante señales generadas a través del gen de caja homeótica MSX2. La expresión de **Radical fringe** (un homólogo del gen *fringe* de *Drosophila*), que tiene lugar en la mitad dorsal del ectodermo del miembro, restringe la localización de la CAE al extremo distal de las extremidades. Este gen induce la expresión de **SER2**, un homólogo del gen *serrate* de *Drosophila*, en el límite entre las células que están expresando el gen *Radical fringe* y aquellas que no lo hacen. Es en ese borde donde se establece la CAE. Asimismo, en la formación de este límite colabora la expresión del gen **Engrailed-1** en las células del ectodermo ventral, de modo tal que este gen reprime la expresión de *Radical fringe*. Después de que se establece la cresta, ésta expresa **FGF4** y **FGF8**, que mantienen la **zona de progreso**, una población de células mesenquimatosas rápidamente proliferantes adyacentes a la cresta. El eje anteroposterior de la extremidad es regulado por la **zona de actividad polarizante (ZAP)**, un grupo de células del borde posterior del miembro cerca de la parte lateral. Estas células producen **ácido retinoico**, las cuales comienzan la expresión de **sonic hedgehog (SHH)**, un factor secretado que regula el eje anteroposterior. De tal modo, por ejemplo, los dedos aparecen en el orden apropiado y con el pulgar sobre el lado radial (anterior). A medida que los miembros crecen, la ZAP se desplaza distalmente para mantenerse cerca del borde posterior de la CAE. La expresión ectópica del ácido retinoico o de SHH en el margen anterior de un miembro que tiene una ZAP de expresión normal en el borde posterior da como resultado una imagen duplicada en espejo de las estructuras de la extremidad. El eje dorsoventral también está regulado por las BMP en el ectodermo ventral, que inducen la expresión del factor de transcripción EN1. A su vez, EN1 reprime la expresión de WNT7a, que queda restringido al ectodermo dorsal de la extremidad. La molécula WNT7a es un factor secretado que induce la expresión de LMX1, un factor de transcripción que contiene un homeodominio, en el mesénquima dorsal. LMX1 establece los componentes dorsoventrales, ya que especifica a las células en sentido dorsal. Además, WNT7a mantiene también la expresión de SHH en la ZAP y de esta forma influye indirectamente en el establecimiento del patrón anteroposterior. Estos dos genes están además íntimamente ligados en los patrones de señales en

Drosophila, y su interacción se halla conservada en los vertebrados. En realidad, todos los genes que establecen patrones en el miembro tienen circuitos de retroalimentación. A causa de ello, los FGF en la CAE activan a SHH en la ZAP, mientras que WNT7a mantiene la señal de SHH.

Aunque los genes para los ejes de los miembros han sido determinados, los genes HOX son los que regulan el tipo y la forma de los huesos. Por esta razón, la expresión de los genes HOX, que resultan de la expresión combinada de SHH, FGF y WNT7a, se produce en fases en tres lugares de la extremidad, que corresponden a la formación de las partes proximal (estilopodio), media (zeugopodio) y distal (autopodio). Los genes de los complejos HOXA y HOXD son los determinantes primarios en la extremidad, y las variaciones en sus patrones combinatorios de expresión podrían ser el motivo de las diferencias entre la extremidad superior y la extremidad inferior. Justo en el eje craneocaudal del embrión de los genes HOX están agrupados en un patrón de expresión superpuesto que de alguna forma regula el establecimiento de los patrones. Los factores determinantes del miembro anterior (superior) y del miembro posterior (inferior) son los factores TBX5 (extremidad anterior) y TBX4 junto con PITX1 (extremidad posterior).

Cuadro 1. Genes asociados con anomalías genéticas (Embriología de Langman, 2004)

Gen	Cromosoma	Anomalía	Fenotipo
FGFR1	8p12	Síndrome de Pfeiffer	Craneosinostosis, pulgares y dedos de los pies anchos y grandes, cráneo en forma de trébol, escaso desarrollo de la cara
FGFR2	10q26	Síndrome de Pfeiffer Síndrome de Apert Síndrome de Jackson-W. Síndrome de Crouzon	Igual al anterior Craneosinostosis, escaso desarrollo de la cara, sindactilia simétrica de manos y pies Craneosinostosis, escaso desarrollo de la cara, anomalías del pie, manos generalmente respetadas. Craneosinostosis, escaso desarrollo de la cara, sin defectos en manos y pie.
FGFR3	4p16	Acondroplasia Displasia tanatofórica (tipo I) Displasia tanatofórica (Tipo II) Hipocondroplasia	Enanismo con extremidad corta, escaso desarrollo de la cara. Fémures cortos e incurvados, con cráneo en forma de trébol o sin éste Fémures relativamente largos, cráneo en forma de trébol Forma moderada de acondroplasia con características craneofaciales normales
MSX2	5q35	Craneosinostosis tipo Boston	Craneosinostosis
TWIST	7p21	Síndrome de Saethre-Chotzen	Craneosinostosis, hipoplasia facial media, paladar hendido, anomalías vertebrales, anomalías de la mano y el pie.
HOXA13		Síndrome mano-pie-genital	Dedos pequeños y cortos, útero dividido, hipospadias
HOXD13		Simpolidactilia	Dedos múltiples fusionados

La búsqueda de signos físicos patognomónicos de la esquizofrenia ha sido, pues de mayor interés en los últimos tiempos, para determinar el origen ya sea: a) por herencia; b) por alteraciones en el neurodesarrollo y /o en su caso; c) por la fuerza de los factores ambientales en el surgimiento de esta enfermedad. Las Anomalías Físicas Menores (AFM), son ligeras malformaciones anatómicas en el oído, la boca, el paladar, las comisuras palpebrales, el 5º dedo curvado de las manos, la distancia entre el primero y segundo orjeos, el tamaño similar del 2º y 3er. orjeos, los dermatoglifos y la implantación del cabello o la forma y textura del mismo, entre otras que comparten el mismo origen ectodérmico que el cerebro. Estas desviaciones del

desarrollo de forma morfológica usual, son clínica y cosméticamente insignificantes pero importantes por un importante número de razones (Krouse & Kauffman, 1982; Pinsky, 1985; Smith 1988; en Lane 1997⁶¹).

Primero, pueden ser usadas como marcadores de alteraciones en el desarrollo en un sentido general, o servir como señales en el diagnóstico de un patrón específico de malformaciones o enfermedades, como por ejemplo en el síndrome alcoholo- fetal. **Segundo**, la piel y el cerebro se derivan del ectodermo y se desarrollan paralelamente, así que estas características pueden proporcionar signos directos de patología cerebral, como es el caso del síndrome de Down. Además, ya que la manera y el momento de la aparición de la(s) alteración(es) en la esquizofrenia no son conocidas, la topografía de las AFM podría proporcionar señales en el proceso de evolución de la esquizofrenia reflejando eventos adversos durante los períodos críticos del desarrollo (Persaud, 1979), usualmente dentro del primero o inicio del segundo trimestre (Lane A., et al, 1997)⁶¹. O'Callaghan⁷³ investigó en 1991 la presencia de estas anomalías físicas menores en la esquizofrenia, secundaria a factores obstétricos y genéticos así como a sus correlatos demográficos, clínicos y cognitivos de tales anomalías, utilizando la escala Waldrop para su detección, observando que estas se encontraban asociadas con deterioro cognitivo al aplicar la Prueba de Rastreo de Pistas tipo B, además de estudiar la historia familiar para determinar la esquizofrenia en familiares de primer grado, la historia materna de las complicaciones obstétricas, el número menor de hermanos, la posición posterior en el orden de nacimientos y ser del sexo masculino. La historia familiar de esquizofrenia estuvo particularmente asociada con anormalidades de la boca y concluyó que las anormalidades físicas menores indicaban dismorfogénesis temprana en este padecimiento, particularmente en los hombres, las cuales parecen estar asociadas más confiablemente a factores genéticos que a obstétricos así como al daño cognitivo de estos pacientes. Murray menciona que los estudios de resonancia magnética y tomográfica han demostrado dilatación ventricular cerebral y descenso del volumen de las estructuras del lóbulo temporal en una proporción de pacientes esquizofrénicos, confirmando estos hallazgos las investigaciones neuropatológicas que demuestran también el volumen disminuido del hipocampo y los clusters de células pre- alfa anormales en el giro parahipocámpico, aunque éstas pueden deberse a complicaciones obstétricas, por lo que los mecanismos involucrados en el neurodesarrollo aberrante quedan aún oscuros. Lohr⁶⁶ en 1993, comparando las anormalidades físicas del esquizofrénico con los de trastornos afectivos no encontró diferencias entre estos dos aplicando la escala Waldrop y que los pacientes con disquinesia tardía tenían más anormalidades físicas en forma significativa que aquellos que no las tenían, pero que estas no se correlacionaban con la severidad, la edad de inicio de la enfermedad y los síntomas positivos y negativos o con el estado socioeconómico. En 1994, Alexander³ estudió a individuos caucásicos esquizofrénicos, bipolares y con retardo mental y encontró de utilidad cuestionable a la escala Waldrop para la identificación de esquizofrenia “congénita”. Torrey y cols, 1994⁹¹ evaluaron la historia del desarrollo de 23 pares de gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia para determinar cuando se inició de forma marcada y permanente la divergencia entre la destreza motora y la conducta poco usual; 7 de los gemelos (30%) quienes más tarde

desarrollaron esquizofrenia habían llegado a ser diferentes de sus hermanos gemelos a la edad de 5 años, concluyendo que algunos casos de esquizofrenia de inicio adulto estaban asociados con eventos prenatales, tales como anoxia o agentes infecciosos lo que podría ocasionar daños específicos o anormalidades del neurodesarrollo. Por otro lado Foster Green, (1994)³³ también estudió las anomalías físicas en esquizofrénicos y bipolares encontrando que los pacientes esquizofrénicos tenían significativamente más Anormalidades Físicas Menores (lateralidad atípica, signos dermatoglíficos, anormalidades del cráneo, pies, manos y cara como paladar alto o hendido, mayor o menor distancia entre los conductos lagrimales) que los controles normales y que los pacientes bipolares, cuando fueron vistos en un modelo de vulnerabilidad al estrés, los resultados fueron consistentes con la teoría de que las AFMs pueden reflejar eventos estresantes tempranos, mayormente extragenéticos.

Waddington et al, 1995⁹⁴ observó que los pacientes con y sin disquinesia tardía no se podían diferenciar en cuanto a la edad o al género; pero, en cambio calificaban baja la Prueba de Ordenación de Cartas Wisconsin ($p= 0.04$) y que la estructura cerebral de los pacientes con y sin disquinesia tardía no se podía diferenciar por medio de Imágenes de Resonancia Magnética, aunque a estos últimos se les encontró anomalías físicas evidentes en la región orofacial y cefálica (músculos masticatorios buco-linguales) más que en los miembros periféricos ($p= 0.02$), concluyendo que la disquinesia orofacial tardía en la esquizofrenia parecía estar asociada particularmente con el pobre funcionamiento del lóbulo frontal, mientras que el predominio de la dismorfogénesis craneofacial podría constituir un factor de vulnerabilidad relacionada con los orígenes tempranos del proceso de la enfermedad. O'Callaghan et al (1991, 1995)^{73, 72}, por su parte, estudió las anomalías físicas menores (en boca, oídos y ojos principalmente), junto con las complicaciones obstétricas, la historia familiar y la lateralidad de la mano, explorando las alteraciones asociadas con el neurodesarrollo en pacientes con esquizofrenia cuya estructura cerebral había sido examinada previamente por medio de la Imagen de Resonancia Magnética. Las AFM se relacionaron con síntomas negativos en los hombres y a la función intelectual premórbida en mujeres, pero no con el volumen ventricular, sin embargo tres pacientes con evidentes anomalías del neurodesarrollo del sistema ventricular demostraron AFM prominentes. En el análisis exploratorio, las complicaciones obstétricas estuvieron asociadas con asimetría ventricular izquierda y con una historia familiar positiva de perfiles inversos de asimetría en hombres vs. mujeres, asociándose a los no diestros con un volumen ventricular incrementado en los hombres pero con una función intelectual premórbida más pobre en las mujeres.

En 1998 Griffiths al investigar las diferencias en la prevalencia de las AFM en pacientes con esquizofrenia esporádica familiar y sus familiares de primer grado, observó un incremento significativo de estas AFM en pacientes esquizofrénicos esporádicos (p no corregida < 0.01), sobre todo si eran del sexo masculino (p no corregida < 0.05), con un pequeño incremento no significativo en el grupo esporádico femenino. Ni el grupo esquizofrénico familiar, ni el grupo de familiares de primer grado demostraron algún incremento

significativo en la proporción de pacientes con alto puntaje de anormalidad, concluyendo que con sus estudios se apoyaba la anormalidad del desarrollo prenatal como un mecanismo para la esquizofrenia, pero no para el grupo familiar.

Se han generado hipótesis de alteraciones en el neurodesarrollo en la formación de las AFM indicadas por el hallazgo de varios estudios anteriores. Tales malformaciones anatómicas ligeras pueden incluir regiones diversas del cuerpo, que constituyen marcadores biológicos del primero o segundo trimestres del embarazo (Jones, 1988, Waddington 1997). En la esquizofrenia es donde la sutil dismorfogénesis del área craneofacial parece ser más evidente, con el estrechamiento y alargamiento del paladar como anomalía más prominente (Clouston, 1981; Green et al., 1989; Lane et al., 1996; Lohr y Flynn, 1993; O'Callaghan et al., 1991)⁷³. La morfogénesis craneofacial tiene la misma procedencia ontogenética que la del cerebro, de acuerdo con su origen embriológico unitario. Por ejemplo, la morfología del paladar se origina de la 6ª a la 9ª semanas y alcanza su forma postnatal entre las semanas 16 y 17 de gestación (Cohen et al., 1993; Diewert y Wang, 1992; Diewert et al., 1993) mientras que la formación hipocámpica (corteza giro/ entorrinal hipocampo-parahipocampo) es una de las primeras áreas corticales que se diferencian a las semanas 9-10 (Kier et al., 1995) para tener un fuerte crecimiento y diferenciación a las semanas 15-19 de gestación (Arnold y Trojanowski, 1996); así hay alguna contigüidad temporal entre las trayectorias del desarrollo del paladar y el área del lóbulo temporal medial, que en la esquizofrenia parece evidenciar las anormalidades del origen displásico asociado (Falkai y Bogerts, 1996). Aunque también hay que tomar en cuenta que mientras las anormalidades del lóbulo temporal parecen ser fundamentales para la esquizofrenia, también hay evidencias que demuestran otras regiones cerebrales que se ven dañadas, particularmente la corteza prefrontal con su rol crítico en la ejecución y función (Akbarian et al., 1993; Benes et al., 1991; Selemon et al., 1995). Dada la íntima conexión entre estas estructuras del lóbulo temporal y de la corteza prefrontal que están interconectadas con otras áreas, la displasia temprana en el primero lleva a claras implicaciones en el temprano desarrollo cito arquitectónico y funcional subsecuente del segundo (Weinberger, 1995).

Un problema de interpretación del exceso de AFM en la esquizofrenia es su especificidad. Cuando fueron evaluadas utilizando la puntuación estándar (procedimientos un poco superficiales), parece ser que un exceso de AFM fueron reportadas en una gran variedad de trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno por Déficit de Atención y el Síndrome de Down; sin embargo, la cuestión es si la topografía de las AFM es similar o distinta en estos diversos trastornos, los cuales habían recibido insuficiente investigación sistemática (Lane et al., 1997)⁶¹. Por ejemplo, los pacientes con esquizofrenia y los de Síndrome de Down demuestran anormalidades en la forma del paladar, ya que este es de mayor altura en la esquizofrenia pero de reducida amplitud en el Síndrome de Down (Shapiro et al., 1967). Además, los estudios en gemelos mono y dicigóticos normales indican una base genética prominente para la variación en la altura del paladar, pero menor en la variación en la amplitud y longitud (Shapiro, 1969). Aquí nosotros buscamos definir la topografía de las características dismórficas craneofaciales en la esquizofrenia, además de otras anomalías

físicas menores en el cuerpo, como se especifican en la Escala Waldrop robustecida con otros ítems utilizando técnicas antropométricas especificadas más adelante (Lane et al., 1997)⁶¹, para así poder clarificar esta hipótesis.

Por otra parte, los estudios que buscan la relación de la esquizofrenia con las complicaciones obstétricas han dado resultados muy variados y sólo han demostrado su relación con el inicio más temprano de la enfermedad particularmente en el sexo masculino (O'Callaghan et al., 1992)⁷³. También se cree que estas complicaciones sean debidas a que el producto ya trae alteraciones, esto es debido a que en estudios experimentales se ha reportado que la duración gestacional está influida por el núcleo hipotalámico paraventricular fetal cuya función está regulada por aferentes de regiones tales como el hipocampo y la amígdala (Gluckman et al., 1991; Mc Donald y Nathanielsz, 1991).

Entre los recientes loci candidatos para la susceptibilidad genética de la esquizofrenia, en un locus asociado (22q11-13; Gill y el Grupo Linkage Colaborador de la Esquizofrenia, 1996; Peltonen, 1995), es proximal al locus (22q11) donde las microdeleciones están asociadas con el síndrome Velo-Cardio-Facial (SVCF), en donde se incluyen anomalías cardíacas y craneofaciales, características psicóticas y anormalidades cerebrales en la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) traslapandose con los de la esquizofrenia (Karayiorgou et al., 1995; Mitnick et al., 1994), y recientemente (Fryer, 1996; Goodship et al., 1995, Hatchwell, 1996), los gemelos monocigóticos concordantes para las microdeleciones en 22q11, pero discordantes para el fenotipo SVCF, particularmente han reportado defectos cardíacos; estos hallazgos parecerían complementarios a las tasas de discordancia evidentes para la esquizofrenia en monocigóticos y hay varias explicaciones posibles con implicaciones para este trastorno. Por ejemplo se ha argumentado previamente (Kurnit et al., 1987) que aún en el aspecto de la identidad genética, el azar juega un papel importante en la aparición de muchas perturbaciones del desarrollo, incluyendo aquellas que se agrupan en familias pero ocurren menos frecuentemente que lo esperado para los rasgos Mendelianos simples.

Puede ser útil considerar las recientes ideas acerca de la mutación por “desorganización” (Ds)¹, que en algunas especies, conduce a una variedad de características dismórficas que involucran a muchos procesos del desarrollo y sistemas e indican un modelo para los rasgos del desarrollo humano complejo que demuestra expresividad variable, baja penetrancia y frecuencia esporádica. La Ds causa una predisposición heredable para las anomalías físicas, mientras que otros eventos somáticos determinan la localización y naturaleza de esas anormalidades (Crosby et al. 1993), donde las combinaciones específicas de los alelos en los loci

¹ La mutación por desorganización (Ds) surgió espontáneamente en una cepa de ratas pura e incipiente DA/Hu en F22 por 1957 en el Laboratorio Jackson. El primer mutante identificado fue del sexo femenino y luego fue cruzada con su hermano Silvestre y su hija mutante fue retrocruzada con su padre tipo silvestre. Esta pareja tuvo descendencia mutante y dos del sexo femenino fueron cruzadas externamente a DBA/1J. La mutante luego fue continuamente retrocruzada a la generación DBA/1J N11 y luego las hermanas con hermanos, siempre pareando un fenotipo mutante a un tipo salvaje a F25. La penetrancia de esta mutación varió en diferentes ambientes. En 1974 la cepa fue cruzada externamente a 129/terSv una vez (N1) y luego hermanas con hermanos a F23. La cepa luego fue referida como Stock y la cruce interna continuó. Fue criopreservada en 1992 pareando un femenino +/- con Ds/+ a masculinos en la generación F23+F28 (<http://jaxmice.jax.org/strain/000390.html>).

segregados independientemente (procesos de “doble hit”) determinando el fenotipo anormal, estos rasgos determinados genéticamente son frecuentemente no familiares, su presencia depende de la frecuencia de la predisposición a las mutaciones en la población y de la coincidencia fortuita de estos alelos en un individuo dado; sin embargo, pocas familias se encuentran en la situación en donde el número de alelos diferentes que segregan estén limitados y así el trastorno podría evidenciar aparentemente herencia Mendeliana (Crosby et al., 1993). Este esquema indica cómo un defecto genético que conduce a dismorfogénesis podría estar asociado con variabilidad tanto en el fenotipo como en el patrón de herencia; con la esquizofrenia conceptualizada como un trastorno del neurodesarrollo, tales consideraciones pueden ser relevantes a la variabilidad clínica que parece inherente al curso de su enfermedad.

El síndrome velocardiofacial, es una alteración causada por una microdelección en el locus q11.2 del cromosoma 22, (También conocido como SVCF, síndrome de delección del cromosoma 22q11.2, Secuencia de Di George y Síndrome Facial de Anomalías Conotruncales) y está asociado con un fenotipo distinto, tanto físico como neurocognitivo y psiquiátrico. Se ha incrementado el interés por identificar los genes candidatos en la región deletada que pueda contribuir a la aparición de éste fenotipo. Un gen candidato atractivo es el de la catecol-o-metil transferasa (COMT) ya que codifica a una proteína que degrada a la dopamina. La variabilidad de la actividad de la COMT está relacionada con un polimorfismo de la Val 158 Met que ha estado implicada en la función neuropsiquiátrica y cognitiva del lóbulo prefrontal. Kates Wendy y col 2006⁵⁷, examinaron el efecto de éste polimorfismo en la anatomía prefrontal y la función neuropsicológica en 58 niños con SVCF, 26 eran homocigóticos para el alelo a la Met y 32 para el alelo a la Val. Encontrando un alelo por efecto de interacción del género sobre los volúmenes de las cortezas prefrontal, dorsal y prefrontal orbital. No encontraron un alelo significativo o de género para los efectos sobre las tareas neuropsicológicas, aunque las niñas con el alelo a la Met, tendieron a ejecutar mejor la prueba de ordenamiento de cartas Wisconsin. Esto sugiere que el polimorfismo funcional de la COMT puede jugar un rol moderado de género en la determinación del fenotipo neuroanatómico de los individuos con SVCF. La evaluación longitudinal de estos niños es esencial para identificar las implicaciones clínicas potenciales de éste alelo por interacción del género.

El síndrome velocardiofacial como ya se mencionó es causado por una microdelección intersticial en más de 40 genes, del cromosoma 22 y está asociado a malformaciones, anomalías del paladar, discapacidad del aprendizaje y a trastornos conductuales. (Shprintzen y Cols 1978; Goldberg 1993)⁸⁸. Los individuos con el SVCF además de exhibir un fenotipo neuropsicológico y psiquiátrico distinto exhiben un déficit en la función cognitiva, en la memoria de trabajo, en las capacidades viso- espaciales y en el pensamiento abstracto (Henry 2002; Sobin 2004; Van Amelsvoort 2004; Bish 2005 Simon 2005). En relación con otros niños con trastornos del desarrollo/ aprendizaje, los niños con el SVCF tienen tasas más altas significativas de trastornos por déficit de atención con hiperactividad, fobias específicas, y en algunos ejemplos, trastorno depresivo mayor

(Arnold 2001, Feinstein 2002) También se ha reportado Esquizofrenia y otras psicosis como hallazgos clínicos de este síndrome y las tasas de psicosis pueden ser tan altas como el 20-25% (Shprintzen 1992⁸⁸; Pulver 19994; Bassett y Chow 1999; Murphy 1999). Aunque aún no se entiende completamente el mecanismo que produce éste fenotipo en el SVCF, varios de los genes que están localizados dentro de la región 22q 11.2 borrada han estado asociados con memoria de trabajo, función ejecutiva y la frecuencia de Esquizofrenia en la población general. (Egan 2001; Shiffman 2002; Liu 2002; Goldberg 2003; Li 2004; Shiffman 2004; Meyer – Lindenberg 2005).

Un gen que ha estado implicado en la neurocognición y el estatus psiquiátrico como ya se mencionó es el gen de la catecol-o-metil transferasa, gen que codifica a una proteína que se encarga de degradar a las catecolaminas, incluyendo a la dopamina y se localiza dentro de la región 22q 11.2, la cual está deletada en los niños con el SVCF. Uno de los polimorfismos de éste gen es el de la Val 158 Met. La actividad del alelo de la Met en la corteza prefrontal es cerca de 40% menos que la del alelo de la Val (Chen y Col 2004) dando como resultado una degradación disminuida de dopamina y de su incremento en el espacio sináptico. Se presupone que debido a su expresión en la corteza prefrontal (Matsumoto y Col. 2003), la variación sobre el polimorfismo de la Val 158 Met se asocia con la ejecución de las pruebas neuropsicológicas sobre memoria de trabajo y función ejecutiva (Egan y Col. 2001; Diamond y Col. 2004) En suma varios estudios han ligado a los haplotipos de la COMT conteniendo polimorfismos de riesgo para Esquizofrenia y Trastorno Bipolar en la población general (Shifman y Col. 2002⁸⁴; Shifman y Col. 2004⁸³), sin embargo éstos hallazgos no son consistentes (Funke y Col. 2005) y se han rechazado en reportes recientes (ver revisión de Fan y Col. 2005)²⁹.

Ya que los individuos con el SVCF solo tienen un gen de la COMT, la disponibilidad de dopamina sináptica está comprometida. No sabemos cual es el efecto de la homocigosidad que el gen de la COMT tiene sobre la neurotransmisión de las catecolaminas y la función cerebral consecuente en los individuos con el SVCF. Relativamente hay pocos estudios publicados sobre el efecto de la homocigosidad para el alelo de la Met o la Val sobre el fenotipo psiquiátrico o neuropsicológico en el SVCF. Papolousand y col (1996) encontraron una asociación con el alelo de la Met y la presencia de Trastorno Bipolar en adolescentes y SVCF en adultos. Bearden y Col, al hacer evaluaciones del funcionamiento conductual y neuropsicológico de niños y jóvenes con el SVCF encontraron que los individuos con el alelo de la Met exhibían menores problemas conductuales y mejor ejecución en las pruebas de función ejecutiva (Bearden y Col. 2004, 2005). Basado en un estudio longitudinal de 24 adolescentes con SVCF, Gothelf y Col. (2005) identificaron recientemente el alelo de la Met como un factor de riesgo para declinar a los volúmenes prefrontales y el I. Q. verbal así como el incremento de los síntomas psicóticos. La aparente discrepancia en éstos hallazgos probablemente no sea sorprendente dado el relativo escaso impacto que un sólo gen podría tener sobre la conducta particularmente en un trastorno caracterizado por la microdelección de múltiples genes, varios de los cuales pueden estar

afectando (en conjunción con factores ambientales) la cognición y/o los síntomas psiquiátricos. De acuerdo con esto puede ser fructífero investigar endofenotipos (ejemplo, los hallazgos biológicamente manifestados que puedan estar más estrechamente asociados con la variación genética) (Durston y Col. 2005)²⁶. La neuroanatomía es uno de tales endofenotipos. Kates y Col. 2005 demostraron previamente las diferencias del género en los volúmenes de la corteza prefrontal dorso-lateral en una muestra relativamente pequeña de niños con el SVCF. Sin embargo no tuvieron datos de genotipos de la COMT disponibles para ese reporte.

Kates y col. 2006⁵⁷, compararon el efecto de la variación en el polimorfismo de la COMT sobre los volúmenes de la región dorsal y orbital de la corteza prefrontal (CPF) en los niños con el SVCF. Basados en sus hallazgos previos, exploraron el efecto del género sobre la asociación entre la COMT y los volúmenes prefrontales. En síntesis, exploraron el efecto de este polimorfismo sobre la ejecución de las pruebas de función ejecutiva y la memoria de trabajo, ambas asociadas con la corteza prefrontal dorso-lateral y una prueba de inhibición de respuestas que se piensa está asociada con la corteza prefrontal orbital. Estos investigadores tenían la hipótesis de que en el SVCF, la variación en el polimorfismo de la Val 158 Met estaría asociada con el volumen prefrontal. A la luz de otros hallazgos previos inconclusos de una asociación entre el genotipo y la conducta en el SVCF y la evidencia de que la conducta puede no estar tan estrechamente asociada con la variación genética como la neuroanatomía (Hariri y Weinberger 2003), ellos tenían la hipótesis de que la variación en el polimorfismo de la Val 158 Met no estaría necesariamente asociada con la ejecución de las pruebas neurocognitivas. Demostrando así que el polimorfismo de la COMT Val 158 Met afecta al volumen del tejido prefrontal de una manera específica con el género en niños con el SVCF, sin hallar un efecto del genotipo o del género sobre el lóbulo frontal total o del volumen cerebral total, sugiriendo de esta manera que este polimorfismo afecta diferencialmente al tejido prefrontal. Esto es consistente con estudios previos que han demostrado que el gen de la COMT se expresa preferentemente en la corteza prefrontal (Matsumoto y Col., 2003; Chen y Col., 2004).

Kates y col⁵⁷ no hallaron alelos por variación del género en la edad y es poco probable que la comorbilidad psiquiátrica o el uso de medicamentos cuenten como factores modificadores. No obstante el mecanismo por el cual éste polimorfismo afecta a la morfología cerebral en el SVCF no está todavía claro debido al rol que juega la COMT en la neurotransmisión, la mayoría de los estudios previos de los individuos sin SVCF se han enfocado al efecto del polimorfismo de la Val 158 Met sobre la función prefrontal más que sobre la anatomía (Egan y Col., 2001; Goldberg y Col., 2003; Diamond y Col., 2004). Estos estudios han hallado que los individuos homocigóticos para el alelo de la Met ejecutan mejor las pruebas funcionales mediadas por IRM en cuanto a la memoria de trabajo y a la función ejecutiva las cuales dependieron principalmente de la función prefrontal sugiriendo que los niveles altos de dopamina disponibles en la corteza prefrontal permiten la función neurocognitiva más eficiente. Un estudio reciente se ha enfocado al efecto de éste polimorfismo

sobre la anatomía prefrontal en individuos con esquizofrenia sin hallar un efecto del genotipo en la anatomía. (Ho y Col., 2005)⁵³. Sin embargo no se sabe el efecto de la homocigosidad en los individuos con el SVCF. De manera interesante en su estudio longitudinal de niños con SVCF, Gothelf y Col., (2005) no halló diferencias relacionadas con la COMT en el volumen prefrontal en la evaluación de la etapa 1, pero sí halló un volumen prefrontal reducido en los individuos homocigóticos para el alelo a la Met en la Etapa 2. Esto apoya la noción de que el ambiente dopaminérgico en los cerebros de pacientes, influye en la morfología prefrontal en el SVCF así como en su función, sin embargo ésta influencia puede ser moderada en un complejo interjuego entre otros genes (Karayiorgou y Gogos, 2004) y los factores ambientales (Grossman y Col., 2003). El hallazgo del efecto diferencial de éste polimorfismo sobre las sub-regiones de la corteza prefrontal ha sido inesperado, ya que la CPF dorsal y orbital difieren en funcionamiento y en conectividad (Kaufer y Lewis, 1999) y es posible que cada sub-región requiera diferentes niveles de dopamina para su desarrollo óptimo. De aquí que la evidencia de la expresión de la COMT en la CPF orbital sea menos robusta que la de la CPF dorsal, las alteraciones en la corteza orbito-frontal pueden ser debidas también a una interacción entre la COMT y otros genes que son expresados en esa sub-región, o debidas a un mecanismo compensatorio en respuesta a cambios relacionados con la COMT en la CPF dorsal.

El mecanismo preciso que subyace en estos hallazgos sobre el dimorfismo sexual y la región específica, todavía no está claro. Se ha demostrado que las mujeres tienen menor actividad de la COMT que los hombres (Floderus y Col., 1981; Boudikova y Col., 1990), presumiblemente debido a la regulación hacia abajo (retroalimentación negativa) de la COMT por el estradiol (Jiang y Col., 2003). Además se ha reportado que el polimorfismo de la COMT Val 158 Met afecta diferencialmente al género en individuos con esquizofrenia (Shifman y Col., 2002)⁸³, en la ansiedad (Enoch y Col., 2002) y en el trastorno obsesivo compulsivo (Karayiorgou y Col., 1999; Alsobrook y Col., 2002). Gogos y Col. (1989) demostraron los efectos dismórficos sexuales sobre los niveles de dopamina y de la conducta en ratones con deficiencia de la COMT. De manera interesante, el dimorfismo sexual también se ha reportado en los volúmenes de la corteza orbito-frontal en individuos típicos y en aquellos con esquizofrenia (Gur y Col., 2002⁴², 2004⁴³). En general, estos hallazgos tomados juntos apoyan, pero no explican los hallazgos de género para las diferencias de alelo en los volúmenes prefrontales. Es probable que el gen de la COMT esté ligado ya sea a la interacción o al desequilibrio con otros genes para producir éste efecto. En suma, las diferencias de género en la capacidad compensatoria (Gogos y Col. 1998) pueden ser contribuyente a estos hallazgos también.

Aunque éstos hallazgos sugieren que la COMT y el género afectan a la morfología de la red de regiones cerebrales que están involucradas en la función ejecutiva, con la memoria de trabajo y a la inhibición de respuesta, no se ha encontrado que la variación alélica sola, o que un alelo por interacción de género afecte a la ejecución en las pruebas de memoria de trabajo o de atención sostenida. Kates⁵⁷ y col encontraron que los

individuos con alelo a la Met, particularmente las niñas, tendieron a lograr puntajes más altos en una prueba de función ejecutiva. Estos hallazgos son consistentes con el de Bearden y Col. (2004), que encontraron que los individuos con el SVCF que eran homocigóticos para el alelo de la Val exhibían más pobre ejecución sobre las pruebas de la función prefrontal, aunque Bearden y Col., encontraron hallazgos más robustos que los de Kates. Sin embargo, Bearden y Cols., no hallaron un efecto de género. La discrepancia parcial en los hallazgos puede explicarse debido a las diferencias en los instrumentos del estudio, así como a las potenciales diferencias en la homogeneidad de las muestras y a la demografía (ejem. la edad). Pudo haber sido difícil detectar un efecto más robusto del polimorfismo de la COMT sobre la función neuropsicológica debido a la extensión de la muestra de Kates y a que ésta fue más heterogénea que la de Bearden, tanto en la edad como con la función cognitiva,.

Es posible, pero poco probable que no se haya encontrado un efecto del género sobre el alelo porque en la mayoría de las pruebas de función neuropsicológica de función ejecutiva no han sido normadas específicamente para niños con discapacidad intelectual. Sin embargo estas han sido utilizadas de forma significativa y exitosa en estudios de individuos con un amplio rango de discapacidad, incluyendo el síndrome del X frágil (Loesch y Col., 2003) y el autismo (Joseph y Col., 2005). Además estudios previos han indicado que el I. Q. cuenta para una muy modesta proporción de la varianza en la destreza de la función ejecutiva (Crinella y Yu, 2000). Es más probable que nuestros hallazgos resulten de la asociación indirecta entre genes y conducta. Mientras que la morfología cerebral (Almasy y Blangero, 2001)⁴ puede estar relativamente afectada de manera directa por un endofenotipo, es probable que resulten fenotipos conductuales específicos en su lugar, desde donde haya una confluencia de factores genéticos múltiples y ambientales. De acuerdo con esto, el efecto de un gen específico sobre la conducta, es probable que sea pequeño y menos directo que su efecto sobre la morfología cerebral.

A pesar del efecto directo del genotipo sobre el fenotipo conductual, se ha demostrado que existe una relación entre la COMT y el género en varios trastornos. La COMT continúa expresándose durante la adolescencia y la adultez (Maynard y Col., 2003), sugiriendo que éste gen puede mediar un proceso del neurodesarrollo anormal que surge con la edad. Ya que la muestra en el estudio de Kates⁵⁷ fue relativamente joven (con un rango de edad de 6 a 15 años) es posible que el efecto total de la variación en el gen de la COMT, no se haya manifestado aún. De acuerdo con esto, no se pueden discernir las implicaciones clínicas potenciales de éste género por interacción del alelo hasta que los niños en esta muestra cambien a la adolescencia tardía o a la adultez temprana. Ésta noción es consistente con el estudio citado arriba por Gothelf y Col. (2005) quien encontró que las diferencias relacionadas con la COMT en la cognición y en los síntomas psiquiátricos así como en los volúmenes prefrontales, cambian con la edad. Se requiere por lo tanto,

reevaluar posteriormente a éstos niños para poder identificar si ésta interacción confiere susceptibilidad para el trastorno psiquiátrico con la edad.

Otro gen de susceptibilidad importante involucrado en la esquizofrenia es la neuregulina 1 (NRG 1) (Paul J. Harrison y Amanda J. Law, 2006)⁴⁹. El gen NRG 1 humano está localizado en el cromosoma 8p13. Abarca aproximadamente 1.4 megabases, tiene más de 20 exones y varios intrones de largo (Figura 1) y provoca al menos 15 isoformas. Todas las isoformas contienen un centro de dominio EGF (Factor de Crecimiento Epidérmico), EGFc, codificado por el exón E130, pero otros elementos de la proteína son variables. (En ausencia de un acuerdo o sistema numérico definitivo del exón para la NRG 1, los exones son etiquetados como los describe Steinhorsdottir y Col. [2004], con el número denotando su longitud en nucleótidos, esto varía para otras especies).

El locus NRG 1 del cromosoma 8p demuestra enlace con el trastorno y se ha encontrado asociación genética entre la esquizofrenia y varios polimorfismos no codificados así como haplotipos, especialmente en el enlace 5' terminal del gen NRG 1 en muchos pero no en todos los estudios de familias y de casos-control. La NRG 1 es un factor de crecimiento pleiotrópico importante en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso; el papel incluye la modulación de la migración neuronal, la sinaptogénesis, la gliogénesis, la comunicación glía-neurona, la mielinización y la neurotransmisión. Entender la neurobiología de la NRG 1 y su involucramiento con la Esquizofrenia es difícil por la complejidad del gen, que ocasiona múltiples isoformas funcionales distintas, incluyendo a seis “tipos” de NRG 1 definidos por el uso del exón 5'. El tipo IV y I de la NRG 1 pueden ser particularmente relevantes en la Esquizofrenia, con los datos iniciales que demuestran una expresión alterada de estas isoformas en el trastorno o en asociación con los alelos de riesgo de la NRG 1. Harrison y Law (2006)⁴⁹ revisaron la estructura y función de la NRG 1, con las evidencias en pro y en contra para ser un gen de susceptibilidad de la Esquizofrenia discutiendo los mecanismos que podrían subyacer en la contribución de la NRG 1 con la fisiopatología de la enfermedad.

Las Neuregulinas son una familia de cuatro genes (NRG 1-4) que codifican a las proteínas que comparten un factor de crecimiento epidérmico (EGF) activador del receptor ErbB de la tirosina cinasa, y juega un rol central en el proceso de desarrollo normal, en la plasticidad y en la oncogénesis (Burden y Yarden 1997, Fischbach y Rosen 1997; Yarden y Sliwkowski; 2001). La neuregulina 1 (NRG 1; Holmes y Col. 1992) es el miembro mejor caracterizado de la familia, y se conoce por ser muy importante en muchos órganos, incluyendo el corazón, el seno y el sistema nervioso. Dentro del sistema nervioso, la NRG 1 tiene diversas funciones (tabla 1). La relevancia Psiquiátrica de la NRG 1 ha surgido de la evidencia creciente de que es un gen de susceptibilidad para la Esquizofrenia.

Las isoformas de la NRG 1 son conocidas por un rango de nombres alternativos que reflejan su descubrimiento original (Tabla 2). Las isoformas resultan de varias fuentes de variación: 1).- El uso del promotor alternativo conduce a diferentes “tipos” de NRG 1 definidos por su exón 5'. Hasta hace poco, eran conocidos tres tipos de NRG 1 (tipos I-III), pero posteriormente se han encontrado las transcripciones que contienen exones 5' adicionales en el cerebro humano, las isoformas codificadas por estas transcripciones han sido designadas como tipos IV-VI (Steinthorsdottir y col. 2004). 2).- Los tipos I y II de NRG 1 contienen una inmunoglobulina (Ig), codificada por los exones E₁₇₈ y E₁₂₂, de aquí su designación común como Ig – NRG 1; los tipos nuevos IV y V de la NRG 1 también entran dentro de ésta categoría. 3).- La retención del exón E₆₈ o E₅₉ resulta de la inclusión de las variantes de EGF α o β , respectivamente. Las NRG 1 con una secuencia EGF tipo β son muchas veces más potentes que las α y predominan en el cerebro. 4).- Después del dominio EGF, la mayoría de variantes NRG 1 tienen un dominio transmembrana (TMC; exón E₁₀₃), algunas veces presidida por el pedúnculo “1” (exón E₂₄); sin embargo, las isoformas con un pedúnculo “3” (exón E₅₅₁) están truncadas en ese punto, carecen del dominio TMC, y son sintetizadas como isoformas solubles (las TMC conteniendo NRG 1s sin un pedúnculo son conocidas como isoformas “2”). 5). Más allá del dominio TMC en la región carboxilo terminal. La primera parte llamada c1-c3 (codificada por exones E₁₂₇, E₁₃₁, y E₂₀₇), es compartida por todas las NRG 1s que contienen TMC. Es seguida por la cola carboxílica, que puede ser ya sea de la forma “a” o “b” codificada por exones E₈₄₆ y E₁₄₂ respectivamente, en el sistema nervioso, la cola “a” prevalece.

Muchas combinaciones de esta fuente de diversidad son posibles y tienen una terminología para cada una de las isoformas NRG 1 específicas. Por ejemplo, la “I- β Za” se refiere al tipo I NRG 1 con un dominio β -EGF, sin pedúnculo, y una cola “a”. El repertorio completo de las variantes expresadas de proteína NRG 1, falta por determinarse, ya que muchas de las isoformas solamente han sido identificadas a nivel de transcripción, mientras que otras quedan a nivel hipotético.

La Neuregulina 1 es un ligando para el receptor ErbB de las tirosino cinasas, ligada a los receptores ErbB3 o a ErbB4 a través de su dominio EGF. La Neuregulina 1 no interactúa directamente con ErbB2, pero éste receptor es el compañero preferido en la heterodimerización que sigue al ligando NRG 1- ErbB $\frac{3}{4}$. Después de que la dimerización ErbB NRG 1 se activa, la auto fosforilación de los residuos de tirosina en el campo citoplasmático del receptor crea sitios de acoplamiento para varias proteínas adaptadoras tales como la Shc, Grb2 y la subunidad reguladora de la Fosfoinositol -3- cinasa (PI3-cinasa). Esta a su vez activa a la proteína mitógeno- activadora cinasa (MAP) y a las vías de la PI3 cinasa y modula la actividad transcripcional en la célula.

La mayoría de las isoformas NRG 1 son sintetizadas como pro-proteínas transmembranales que luego sufren eventos de desdoblamiento proteolítico. El procesamiento proteolítico y la liberación de NRG 1 están

controlados por la actividad de las metaloproteasas de la superficie celular y es regulada de una manera activo-dependiente con involucración de factores de crecimiento (Loeb 2003; Ozaqui y col. 2004). La expresión de la NRG 1 también se incrementa por la actividad neuronal (Eilam y col. 1998). Una revisión de la topología de la membrana y el procesamiento de la NRG 1 se demuestra en la figura 2.

Complementando la complejidad de su estructura genética, el perfil de expresión, y las vías de señalización, la NRG 1 tiene un orden diverso de funciones. Muchas pertenecen al neurodesarrollo, pero otras enfatizan la importancia de la NRG 1 en los aspectos subsecuentes del funcionamiento neural y la plasticidad. (Buonanno y Bischback 2001, Falls 2003a 2003b y Ozaki 2001).

Flames y col. (2004) demostraron que la NRG 1 controla la migración de las ínterneuronas corticales GABAérgicas del Ácido Gamma Amino Butírico. La expresión local de la NRG 1 tipo III crea una vía permisiva para la migración de la eminencia ganglionar lateral, mientras que la expresión cortical de la NRG 1- Ig soluble establece un gradiente quimioatractivo que dirige a las neuronas hacia la corteza. La interferencia con la señalización NRG 1/ErbB (En los embriones mutantes condicionales) disminuye la densidad de las ínterneuronas en la corteza postnatal. Flames y Col. Postularon que las alteraciones en la expresión de las diferentes isoformas de la NRG 1, quizás en conjunción con la secuencia de variación NRG 1, podría contribuir a la patología del neurodesarrollo de las ínterneuronas GABAérgicas vistas en la esquizofrenia (Lewis y Col. 2005)⁶⁵.

Hay buena evidencia de la existencia de anomalías en los oligodendrocitos y de la mielina en la esquizofrenia (Davis y Col. 2000, 2003)²¹ pero poco entendimiento sobre su origen o de su relación con la patología neuronal y sináptica (Harrison 1999). Desde éste punto de vista, estudios recientes han demostrado que la NRG 1 juega un rol principal en la señalización entre los axones y las células de Schwann (la contraparte periférica de los oligodendrocitos). Michailov y col. (2004) encontraron que la expresión de la NRG 1 tipo III regula la mielinización y propusieron que la NRG 1 señala el calibre axonal para asegurar cantidades apropiadas de formación de mielina. La involucración de la NRG 1 tipo III en el aislamiento iónico de mielina se corrobora por los datos de Taveggia y col. (2005). El trabajo de Esper y Loeb (2004) apoya un rol clave para la NRG 1 en la señalización axonal-gliar y subraya la naturaleza bidireccional de éste proceso, con la liberación de la NRG 1 por los axones siendo determinada tanto por la actividad neuronal como por los factores de crecimiento liberados por la glía.

Otro foco de investigación ha sido la regulación de los receptores de la N-metil-D- aspartato (NMDA) por la NRG 1 (Buonanno y Fischbach 2001). Un punto de interacción es a través de la proteína asociada a la plasticidad, densidad -95 post-sináptica (PSD-95); la PSD-95 que está asociada con la ErbB4 y a los receptores NMDA en la sinapsis excitatoria (García y col. 2000) e incrementa la señalización NRG 1

para la facilitación de la dimerización del ErbB4 (Huang y Col. 2000). Dos estudios recientes han avanzado al entendimiento de éste tópico. Bao y Col. (2004) reportaron que la translocación retrógrada de la NRG 1 CTF al núcleo (Figura 2B) está incrementada por la actividad sináptica y conduce a una transcripción incrementada de PSD-95 a través del enlace de la CTF a la transcripción del factor E₀₅. Gu y Col. (2005) proporcionaron evidencia directa de que la NRG 1 regula la función receptora de la NMDA en el cerebro adulto, con exposición a corrientes del receptor NMDA, NRG 1 descendentes y actividad del canal en las neuronas piramidales corticales, incrementando al menos en parte la internalización del receptor. Ambos reportes notan la relevancia potencial de sus datos postulada para la disfunción del receptor NMDA que ocurre en la esquizofrenia (Coyle y Col. 2003).

Poco se sabe acerca de la función de la NRG 1 en el cerebro humano, información que es esencial para dilucidar el rol de la NRG 1 en la esquizofrenia. Datos preliminares (Chaudury y col. 2003), Law y col. (2004) proporcionaron la primera descripción del RNA mensajero (RNAm) de la NRG 1 y la distribución proteica en el cerebro humano adulto. La expresión de la NRG 1 RNAm y la proteína fueron observadas en todas las regiones estudiadas y en varios tipos celulares. Estos datos subrayan que la involucración de la NRG 1 en la esquizofrenia no necesita ser debida únicamente a sus funciones en el desarrollo sino que puede ocurrir mas tarde en la vida. Estudios en curso están caracterizando el perfil del desarrollo de la expresión de la NRG 1 del cerebro humano y la distribución de las isoformas NRG 1 individuales. Lo último es necesario ya que la investigación “principal” y el anticuerpo utilizado por Law y Col. (2004) señalan partes de la molécula común a la mayoría de los subtipos NRG 1 conocidas. Además, dado que los datos emergentes en los cambios de la expresión de la NRG 1 en la esquizofrenia también son isoformas selectivas (ver más adelante), llega a ser esencial este nivel de detalle.

Estos y otros hallazgos recientes (Gerecke y Col. 2004; Gierdalski y Col. 2005; Kwon y Col. 2005; Lai y Feng 2004; Roysommuti y Col. 2003; Schmid y Col. 2003, Shyu y Col. 2004) ilustran que la NRG 1 tiene diferentes roles en el sistema nervioso como son: 1) isoformas específicas; 2) ocurre en la madurez así como en el desarrollo; 3) afecta a estructuras así como a la función; 4) involucra a la glía y a las neuronas (y a sus interacciones); 5) incluye efectos tanto a corto como a largo plazo. Además, todos los procesos influidos por la NRG 1 (Tabla 1) virtualmente. 6) se traslapan con las vías y procesos ya implicados en la esquizofrenia (Corfas y Col. 2004). A un nivel esta correspondencia sugiere que, desde una perspectiva neurobiológica, la NRG 1 es engañosamente un gen fuertemente candidato para el trastorno. Inversamente, su candidatura podría en efecto ser engañosa, reflejando el hecho de que la NRG 1 es pleiotrópica y que todas las hipótesis fisiopatológicas acerca de la esquizofrenia son débiles. De cualquier forma, la plausibilidad biológica tiene poco significado sin la evidencia directa de la asociación genética.

El cromosoma 8, especialmente una región de 30cM alrededor del 8p21.1-22, ha estado implicada como locus que contiene uno o más genes para esquizofrenia por varios estudios de ligamiento (Blovin y Col. 1998; Brzustowicz y Col. 1999) Gurling y Col. 2001⁴⁴; Keadler y Col. 1996; Levinson y Col. 1996; Liu y Col. 2005; Pulver y Col. 1995⁸¹; Stefansson y Col. 2002). Así como otros loci asociados para esquizofrenia, también han habido hallazgos equivocados y negativos (De Lisi y Col. 2000; Kaufmann y Col. 1998; Kunugi y Col. 1996; Shaw y Col. 1998; Sklar y Col. 2004; Williams y Col. 2003a); de forma importante, sin embargo los dos meta-análisis del genoma de la esquizofrenia exploran al 8p, identificándolo como locus con alta probabilidad para la enfermedad. Badner y Gershon (2002) reportaron un valor global de $p < 2 \times 10^{-4}$, mientras que Lewis y Col. (2003)⁶⁵ con un enfoque más conservador halló una $p < 0.05$ por permutación de las pruebas utilizadas. Estos datos en total hacen que la NRG 1 – y otros genes vecinos – sean candidatos de posición para la esquizofrenia.

El estudio de Stefansson y Col. (2002) fue un artículo muy importante (Harrison y Owen 2003). En población islandesa encontró ligamiento de esquizofrenia para el cromosoma 8p y luego utilizaron desequilibrio de ligamiento del mapeo de la región para demostrar asociación de variantes dentro del locus del gen NRG 1 con la enfermedad. Los autores identificaron un haplotipo NRG 1 (Hap_{ICE}) en la región 5' del gen (Figura 1) que duplicaba el riesgo para esquizofrenia. Notablemente, los hallazgos fueron pronto densamente replicados en una muestra escocesa (Stefansson y Col. 2003), desde entonces se han reportado numerosos estudios de asociación de casos y controles con familiares. La tabla 3 resume todos los datos publicados totales y abstractos suficientemente informativos de lo que se tenía conocimiento (hasta octubre de 2005). Un simple conteo de votos en la tabla 3 revela 17 reportes positivos (ejemplo. Aquellos en que al menos un polimorfismo o haplotipo estuvo asociado con esquizofrenia, en al menos una de las muestras) y 4 negativos. Desde éste aspecto, 80% de los estudios apoyan una asociación genética de la NRG 1 en la esquizofrenia, conduciendo a un amplio –aunque no unánime- consenso de que la NRG 1 probablemente sea un gen de susceptibilidad a la esquizofrenia. Por ejemplo, revisiones recientes describen la evidencia como “fuerte” (Owen y Col. 2005) y como “convinciente pero todavía no concluyente” (Tosanto y Col. 2005).

El caso “a favor” de que la NRG 1 es un gen de la esquizofrenia se ve reforzado por otros factores: primero, por la evidencia previa con el ligamiento en el 8p (aunque el locus NRG 1 descansa en el centrómero a 10-15cM con un pico en 8p 21.1-22), segundo, por la relevancia con el proceso de la enfermedad en las funciones conocidas de la NRG1 (Tabla 1; Corfas y Col. 2004); tercero, por el tipo esquizofreniforme visto en la NRG 1 de ratones mutantes (Falls 2003b; Stefansson y Col. 2002); y cuarto, por los hallazgos de que la expresión de la NRG 1 está alterada en la esquizofrenia y relacionada a los polimorfismos de riesgo. A pesar de los hallazgos genéticos relativamente consistentes y estas otras consideraciones, debe tenerse cierta precaución antes de aceptar a la NRG 1 como gen causante de esquizofrenia, por dos razones convincentes.

Primera, entre los estudios positivos, muchos alelos diferentes y haplotipos han estado asociados con la esquizofrenia (figura 1 y tabla 3). Ninguna variante ha estado uniformemente implicada. Así la evidencia debe ser vista como no concluyente y la probabilidad de hallazgos falsos positivos y sesgos de publicación pueden observarse; sin embargo, la mayoría de los estudios, particularmente caucásicos, encuentran asociación con los dos primeros exones del gen (ver el rectángulo punteado en la figura 1), como lo reportó originalmente Stefansson y Col. (2002), proporcionando un grado de evidencia convergente de que ésta es el área crítica del gen frente a frente de la esquizofrenia. En contraste, algunas poblaciones chinas demuestran asociación a más marcadores 3' (en la vecindad de los exones 5' de los tipos III y VI de la NRG 1), una diferencia que podría reflejar la heterogeneidad alélica. Además, hay diferencias marcadas de población en el alelo NRG 1 y las frecuencias de haplotipos que podrían contribuir sustancialmente a la variabilidad en los resultados (Gardner y Col. 2006). Un meta análisis de estudios de asociación NRG 1 tomando en cuenta la etnicidad aclararía la situación.

La **segunda** advertencia es que todos los polimorfismos del NRG 1 asociados con esquizofrenia no están codificados como parte del 433E1006 (en el exón 5' de la NRG 1 tipo II E1006) y rs3924999 (en el primer exón de codificación Ig, E178). Ambos codifican una sustitución de Arg. Gli. La interpretación de asociaciones no codificadas es inherentemente menos clara que para las variantes codificadas y hay varias explicaciones alternativas. (Ver Harrison⁴⁹ y Weinberger 2005). Estas incluyen la posibilidad de que existan mutaciones NRG 1 raras pero que todavía no se hayan encontrado o que la asociación genética realmente sea con otro gen cercano a/o dentro del locus NRG 1. Una explicación más probable, sin embargo, es que el polimorfismo habitual, u otros polimorfismos NRG 1 no codificados en desequilibrio de ligamiento con ellos, sean funcionales en virtud de un efecto sobre la expresión genética de la NRG 1. Esto es, las variantes "verdaderas" del gen NRG 1 están asociadas a esquizofrenia, ya que influyen en la transcripción, desdoblamiento y degradación del RNAm, o translación de la NRG 1. Las consecuencias funcionales a su vez surgen del cambio resultante de la cantidad, proporción, o distribución de los productos del gen NRG 1. Otras enfermedades y genes proporcionan muchos precedentes para la propuesta de que el mecanismo de asociación sea la expresión alterada (ver Harrison y Weinberger 2005); ejemplos relevantes incluyen a la disbindina en la esquizofrenia (Bray y Col. 2005), la ubiquilina en el Alzheimer (Bertram y Col. 2005) y a la α -sinucleína en la enfermedad de Parkinson (Singleton y Col. 2004). La evidencia empírica que también se aplica a la NRG 1 en la esquizofrenia está comenzando a emerger.

Ya que la evidencia de la NRG 1 como un gen de susceptibilidad a la esquizofrenia ha crecido, los estudios han comenzado a refinar el (los) fenotipo (s) con los cuales la NRG1 está más estrechamente asociada. El grupo Cardiff, en una población de casos y controles británica ha encontrado que el haplotipo de riesgo central Hap_{ICE} también está asociado con el trastorno bipolar y que ejerce un efecto específico en el subgrupo de casos de psicosis con manía o rasgos psicóticos incongruentes con el humor (Green y Col. 2005). En un

estudio holandés, Bakker y Col. (2004) encontraron asociación de la NRG1 en casos sin déficit pero no para formas deficitarias de esquizofrenia. Los resultados de estos dos estudios son ampliamente compatibles, en que ambos encuentran asociación de haplotipos NRG1 a casos de psicosis caracterizados por preservación relativa del afecto y de buen pronóstico. Los datos de Green y Col. (2005) ilustran que algunos genes de susceptibilidad a la esquizofrenia podrían incrementar el riesgo para trastorno bipolar también. (Craddock y Owen 2005). La neuregulina 1 (NRG 1) también está implicada en la psicosis que ocurre en algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer; Go y Col. (2005) reportaron linkage de éste fenotipo a 8p y asociación a un haplotipo NRG1 incluyendo dos de los polimorfismos contenidos en Hap_{ICE}. Finalmente, podría haber también una asociación entre la NRG 1 y los rasgos de personalidad esquizotípica (Lin y Col. 2005). Así, la NRG 1 podría contribuir a un rango de fenotipos relacionados con psicosis; sin embargo, está por verse si el genotipo NRG 1 algún día probará alguna delimitación válida o un subtipo clínicamente útil.

Un pequeño estudio sugiere que el genotipo NRG1 (en SNP8NRG221533) está asociado con la respuesta terapéutica a clozapina (Kampman y Col. 2004). Así como con la COMT (Tunbridge y Col. 2006). El genotipo NRG1 podría probar relevancia al tratamiento así como a la etiología de la esquizofrenia.

También existe evidencia, pero todavía preliminar de la interacción entre varios genes de susceptibilidad, modificando sus contribuciones individuales en el riesgo de esquizofrenia. Tales datos están empezando a aparecer con la NRG1; por ejemplo, el tamaño del efecto para la esquizofrenia puede incrementarse por combinación de SNPs en la NRG1 y el ErbB4 (Norton y Col. 2006) y entre la NRG1 y la COMT Val Met. Las interacciones genético-ambientales también se pueden anticipar por medio de las cuales las variantes NRG 1 modifican la respuesta de eventos ambientales. De manera similar, los factores epigenéticos pueden modificar la influencia genética NRG1 sobre el riesgo de la enfermedad (D.R. Weinberger, Kates, 2006⁵⁷).

Hashimoto y Col. (2004) estudiaron transcripciones de la NRG 1 tipos I-III en la corteza prefrontal dorsolateral encontrando incrementos en el RNAm y la NRG 1 tipo I en la esquizofrenia. La elevación estuvo presente con relación a las otras isoformas NRG1 y a tres genes que lo gobiernan. Notablemente Law y Col. (datos no publicados) replicaron el hallazgo del incremento en el RNAm y la NRG1 tipo I en la esquizofrenia, en una muestra separada y mayor, en el hipocampo. Hashimoto y Col. habían encontrado que la abundancia de RNAm NRG1 estaban correlacionadas con la exposición al neuroléptico, elevando la posibilidad de que el incremento fuera al menos parcialmente un efecto del medicamento, sin embargo, esto no se observó en el estudio de Law y Col. (datos no publicados).

Law y Col. (datos no publicados) midieron adicionalmente el nuevo tipo IV RNAm, NRG1 ya que la posición de su exon 5' adyacente a la región Hap_{ICE} sugirió que ésta isoforma puede estar más directamente

relacionada con el involucramiento genético de la NRG1 en la esquizofrenia (Figura 1). Como se predijo, un SNP (SNP8NRG243177) y un haplotipo cuarto marcador de Hap_{ICE} incluyendo este SNP estuvieron asociados con la expresión de la NRG 1 tipo IV con los alelos de riesgo asociados con el nivel de transcripción superior. La expresión NRG 1 tipo IV no estuvo relacionada con otros SNPs en la región 5' o 3' del gen, así el efecto del SNP8NRG243177 sobre la NRG1 tipo IV fue relativamente específica. Además la influencia de la SNP sobre el RNAm NRG1 tipo IV estuvo más marcada en el grupo de esquizofrenia que en el grupo control, sugiriendo que factores adicionales (ya sea genéticos o ambientales) pudieran estar interactuando con el genotipo NRG1 en la enfermedad.

Aparte de estos hallazgos preliminares, las correlaciones funcionales de las alteraciones asociadas a la enfermedad - y también el genotipo - en la expresión de la isoforma NRG1 quedan poco claras; primero, porque no existen funciones específicas conocidas con la NRG1 tipo I (ya que los estudios usualmente no se han distinguido de otras NRG1s - Ig) y debido a que la NRG1 tipo IV no se ha caracterizado aún en nada en absoluto; segundo, aunque los ratones transgénicos y Knockout demuestran que las manipulaciones del gen NRG1 pueden tener efectos deletéreos (Crone y Lee 2002; Falls 2003b), hay poca información en cuanto a las consecuencias funcionales de las diferencias más sutiles en la expresión de la NRG1 vistas en la esquizofrenia; tercero, no se conoce aún si las alteraciones del RNAm resumidas en la tabla 4 también se manifiestan en términos de expresión de proteína, en parte a causa de una carencia de anticuerpos adecuados; y cuarto, se requiere la investigación de los receptores ErbB y otras moléculas en la vía de la NRG 1 para entender el status global de la señalización de la NRG1. A la fecha, los estudios PCR cuantitativos en la esquizofrenia reportan ErbB3 disminuida en la corteza frontal (Tkacheu y Col. 2003) y ARNm ErbB4 incrementada (isoforma CYT-1; Silberberg y Navon 2005); sin embargo, el ErbB3 hallado no se replicó en un análisis de hibridación in situ.

Finalmente, debe hacerse notar que las diferencias encontradas en la expresión de la NRG 1, entre los grupos de casos no seleccionados genéticamente y de los sujetos control (tales como el RNAm tipo I incrementado como ya se mencionó) no puede explicarse completamente por variantes genéticas asociadas a la enfermedad, dado que sólo una minoría de sujetos llevan los alelos de riesgo (ejem. en el estudio original NRG1, sólo aproximadamente el 14% de casos llevaban el haplotipo Hap_{ICE}). La misma advertencia se aplica a los niveles RNAm disminuidos con otros genes de susceptibilidad reportados en la esquizofrenia (ejem. la disbindina [Weickert y Col. 2004], RGS4 [Mimics y Col. 2001], y PPP3CC [Eastwood y Col. 2005]). El hecho de que la expresión de un gen de susceptibilidad al parecer esté alterado en comparación con pacientes que no tienen los alelos de riesgo en el gen como en aquellos que si lo tienen no se explica de otra forma que asumiendo que los cambios en la categoría de “alelos de no riesgo” son secundarios a otros factores genéticos, epigenéticos o ambientales. Alternativamente, la concordancia aparente del efecto sobre la expresión es una indicación de la interacción postulada y la convergencia funcional entre los genes (Harrison

y Weinberger 2005). Estudios futuros necesitarán trabajar más estrechamente la distinción entre la influencia directa e indirecta sobre la expresión NRG 1.

Ahora hay evidencia sustancial pero no incontrovertible de que la variación genética en la NRG1 está asociada con esquizofrenia (Tabla 3). Probando esto más allá de toda duda razonable será intrínsecamente difícil, por dos razones principales –que aplica no sólo a la NRG1 sino a otros genes de susceptibilidad putativa a trastornos psiquiátricos (Colhoun y Col. 2003; Harrison y Weinberger 2005; Paige y Col. 2003). La primera razón se relaciona con la arquitectura genética. La esquizofrenia es un trastorno genéticamente complejo con múltiples genes de riesgo de efecto pequeño (ejem. para la NRG1 las razones de probabilidad estimadas son en su mayoría bajas 1.5). Ninguno de los cuales son necesarios o suficientes, y que pueden incluir componentes diferentes en cuanto al fenotipo. Además aún dentro de un gen único como la NRG1, la heterogeneidad genética podría también existir. En suma la influencia de la variación genética de la NRG1 debe ultimadamente ser considerada en el contexto de la epistasis con otros genes de susceptibilidad e interacciones potenciales con factores epigenéticos y ambientales. La segunda razón concierne a la naturaleza de las variantes genéticas asociadas y las implicaciones para el mecanismo de su efecto. Si, como los datos actuales indican, las variantes no son codificadas, no es algo trivial para identificar los alelos otorgantes del riesgo específico y los haplotipos y luego mostrar sus consecuencias moleculares y celulares y demostrar que lo verdaderamente último es la explicación biológica para la asociación.

Estos factores juntos parecen conspirar para hacer de la NRG 1 una mala prueba como gen de la esquizofrenia, lo que la hace una tarea desalentadora. Para evaluarla, son esenciales estudios de asociación basados en familias, en casos y controles; deben ser grandes en cuanto a tamaño de la muestra, el número de polimorfismos NRG1 ensayados, así como recolectarse una gran extensión de datos fenotípicos y demográficos. Al mismo tiempo, la neurobiología de la NRG1 y las correlaciones de las variantes genéticas asociadas necesitan investigación en detalle, con tejidos humanos, así como en modelos animales e in vitro. La investigación en éstos variados campos debe de ser un proceso reiterativo en el cual la genética emergente y la evidencia biológica se complementen e informen una con la otra.

Actualmente, uno puede especular que la NRG 1 modifica el riesgo para esquizofrenia en virtud de un cambio en la expresión relativa de una o más isoformas que en algunos casos resulta de la variación genética NRG 1, mientras que en otros es “río abajo” de otros factores patogénicos. La expresión alterada a su vez perturba algún aspecto de las funciones múltiples de la NRG 1 y sus caminos, impactando finalmente sobre las características de los circuitos neuronales que subyacen en la esquizofrenia. Adelantar esta plausible especulación vaga y frustrante no será fácil, por razones técnicas y conceptuales. La posibilidad seductora,

sin embargo, si la investigación resultara en la confirmación del primer gen inequívoco de la esquizofrenia y descubrir como opera este, proporcionaría amplio incentivo para perseverar.

Epistasis: Interacción entre genes en el que un gen suprime la acción del otro, localizado en diferente locus (enmascaramiento de un gen por la acción de otro en diferente locus) – Genes inhibidores.

TABLA 1.- Desarrollo y otras funciones de la Neuregulina 1 en el sistema nervioso.

- Especificación neuronal
- Migración Neuronal
- Señalización Glía-Neurona
- Desarrollo de la Glía y Diferenciación
- Formación de sinapsis
- Mielinización
- Modulación de la transmisión sináptica
- Crecimiento dendrítico
- Regulación Transcripcional
- Regulación de la NMDA, GABA_A y receptores nicotínicos
- Modulación de la potenciación a largo plazo
- Control hormonal de la pubertad
- Protección contra daño isquémico

*NMDA: N-Metil, D- Aspartato

**GABA: Acido Gamma Amino Butírico

TABLA 2.- Nomenclatura para la Neuregulina y sus isoformas.

Tipo	Exon 5^a	Dominio característico^β	Términos Alternativos
I	E 592	Ig	Heregulina (Hrg); factor inductor receptor de Acetilcolina (ARIA); factor de diferenciación Neu (NDF)
II	E 1006	Ig	Factor de crecimiento Glial (GGF); isoforma de dominio Kringleiforme
III	E 1160	CRD	Factor derivado de neurona sensitiva y motora (SMDF); CRO-NRG; ARIAn
IV	E 187	Ig	
V	E 92	Ig	
VI	E 290	Desconocido	

“Neuregulina” algunas veces también se utiliza para referirse a la Neuregulina 1 aunque la existencia de la NRG2-4 hace el termino singular e impreciso.

Terminología de Steinhorsdottir y Col. (2004)

Ig, Inmunoglobina; CRD, dominio rico en cisteína, ver Fig. 2

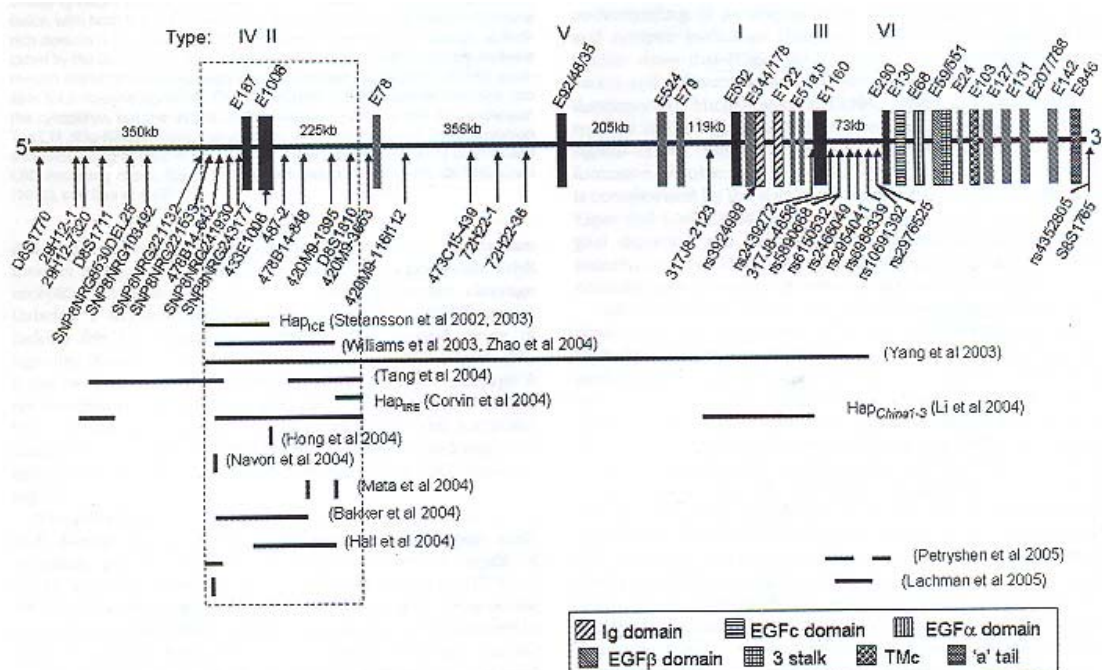


Figura 1.- Estructura del gen de la Neuregulina 1 Humana. Los exones se representan con barras verticales, numeradas por Steinhorsdottir y Col. (2004). Los exones 5' que definen a los "tipos" de la NRG1 están en negro con el consiguiente numeral romano arriba. Los exones dan surgimiento a los dominios funcionales clave que son recubiertos (dibujados) por la caja, otros exones están en gris. Los exones no codificantes adicionales reportados por Steinhorsdottir y Col. (2004) son omitidos. El gen está dibujado aproximadamente a escala, con la longitud de las regiones no codificantes mayor que 50 kb. Abajo del gen están los polimorfismos que definen los límites 5' y 3' de los marcadores utilizados en cada estudio de esquizofrenia y que definen las terminales 5' y 3' de los varios haplotipos de riesgo así definidos. Las líneas horizontales denotan la extensión de cada haplotipo de riesgo. El rectángulo con líneas cortadas demuestra la región en donde la mayoría de las asociaciones positivas han sido encontradas. Para posteriores detalles vea la tabla 3. La figura es construida en gran parte de información de Steinhorsdottir y Col. (2004), Falls (2003b) y Petryshen y Col. (2005).

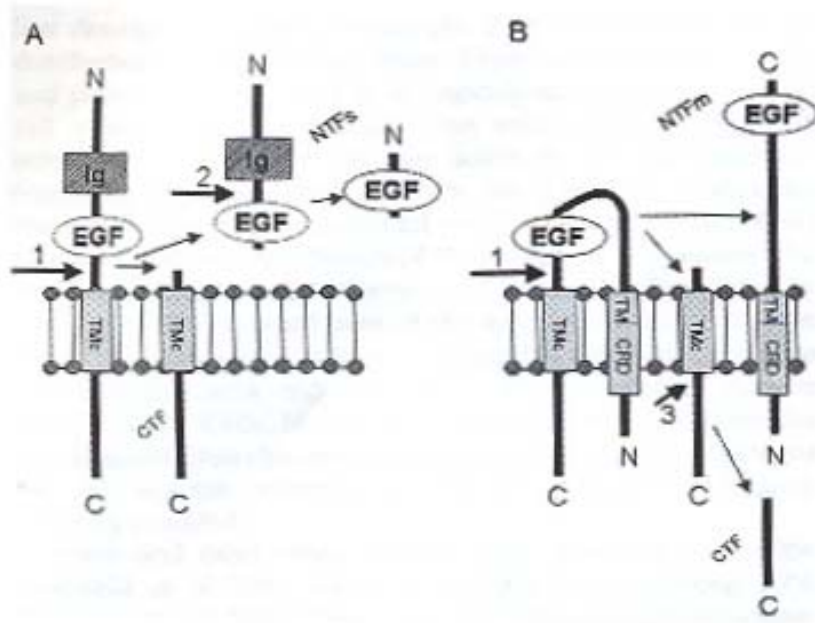


Fig. 2 Topología de la membrana y procesamiento de la Neuregulina 1. (A) Las isoformas de la Neuregulina 1 que contienen el dominio Ig (NRG1-Ig; clásicamente los tipos I y II, también los tipos nuevos IV y V; Tabla 2) se predice que tienen un dominio transmembrana único; TMC con una terminal N extracelular y una terminal C citoplásmica. Los desdoblamientos proteolíticos (Flechas 1 y 2) producen fragmentos N terminales solubles (NTFs) que interactúan a través del dominio del factor de crecimiento epidérmico (EGF) con los receptores ErbB sobre las células adyacentes y un fragmento terminal C (CTF). (B) opuesto NRG1 Ig, NRG1 tipo III (CRD-NRG1; Tabla 2) atraviesa la membrana dos veces con ambas terminaciones N y C intracelular. Observe que el dominio rico en cisteína (CRD) se traslapa con el primer dominio transmembrana, como está indicado por la línea punteada. Después del desdoblamiento proteolítico, ambas proteínas resultantes quedan ligadas a membrana, con la proteína contenedora de EGF (NTFm) disponible por señalización yuxtacrina. La CTF de la NRG1 tipo III puede ser liberada dentro del citoplasma, pero los detalles del desdoblamiento (Flecha 3) son poco claras. La CTF de las NRG1s – Ig podrían también someterse al mismo desdoblamiento. La orientación y procesamiento de la NRG1 tipo VI no se conoce, ya que carece de exones codificantes CRD e Ig. Para posteriores detalles, ver el texto, también Falls (2003a), Loeb (2003) y Bao y Col. (2003)

Por otra parte, los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado no afectados, exhiben un déficit de ejecución en las pruebas de atención, indicando quizás la influencia genética sobre estas anomalías en la esquizofrenia. Para identificar la función cerebral anómala asociada con la atención en los individuos que probablemente no hayan expresado responsabilidad genética para esquizofrenia, Davenport y col. 2005²⁰ estudió las características electrofisiológicas de los hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia durante una prueba visual de búsqueda de series, reuniendo datos conductuales y electrofisiológicos de 19 pacientes con esquizofrenia, 18 hermanos biológicos no afectados y 19 controles no psiquiátricos durante la ejecución de la prueba de percepción del tiempo (distancia) y una prueba control. Los pacientes con esquizofrenia tuvieron menor exactitud de respuesta en la prueba de apreciación del tiempo que los otros dos grupos, el grupo de esquizofrenia y el de hermanos no afectados exhibieron potenciales positivos disminuidos tardíos (P300) sobre las regiones cerebrales parietales durante los ensayos. Comparados a estímulos controles, las demandas de atención del estímulo provocó potenciales negativos

tempranos aumentados (N1, P2) sobre regiones cerebrales posteriores. El grado de aumento de estos últimos se redujo en pacientes con esquizofrenia pero no en los hermanos comparados con los sujetos control. Concluyendo que los hermanos no afectados de esquizofrenia parecen modular más efectivamente las funciones de atención temprana en regiones cerebrales posteriores que los pacientes con esquizofrenia pero demostraron más tarde anomalías electrofisiológicas sugestivas de actualización anormal de la información relevante de la prueba. Mientras que los últimos pueden reflejar mecanismos neurales de predisposición al déficit de ejecución sobre las pruebas de atención, los primeros pueden reflejar procesos compensatorios actuales en familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia.

4. DIAGNOSTICO DE ESQUIZOFRENIA

En cuanto al diagnóstico de esquizofrenia, desafortunadamente nuestra clasificación de los trastornos está basada en la definición de sus características descriptivas y está muy mal informada en cuanto al entendimiento de la patogénesis subyacente (Allen Frances, 1994). Generalmente se carece de pruebas suficientemente sensibles y específicas para el diagnóstico de esquizofrenia y estas son de mucha utilidad tanto en la práctica clínica como en la investigación.

La Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS) reportada por Nurnberger y col (1994)⁷¹. Ofrece muchas ventajas sobre otros métodos disponibles de evaluación diagnóstica ya que puede ser evaluada cuantitativamente (por el puntaje dimensional de los síntomas), así como cualitativamente (por el diagnóstico sindromático categórico). Esto es importante porque nuestro sistema sindromático descriptivo tiene grandes limitaciones al tratar con los casos que no caen claramente en una categoría dada (Ej. Trastorno Esquizoafectivo) o que pueden representar un espectro incompleto penetrante que en las formas más severas y características son la presentación clásica del trastorno (Ej. Trastorno de Personalidad Esquizotípico). Los casos limítrofes no pueden ser descartados en los estudios genéticos ya que la información que ellos ofrecen puede ser crucial en los patrones de transmisión conocidos.

Se desarrolló y piloteó como un esfuerzo en colaboración con investigadores del Instituto Nacional de Iniciativa Genética de Salud Mental (NIMH), tiene las siguientes características adicionales; (1) capacidad poli diagnóstica; (2) una evaluación detallada del curso de la enfermedad, cronología de los síndromes psicóticos y del humor y comorbilidad; (3) Evaluación fenomenológica adicional de los síntomas; y (4) capacidad de puntaje algorítmico. El DIGS está diseñado para ser empleado por entrevistadores que ejerciten un juicio clínico significativo y que sinteticen la información en forma narrativa así como sus evaluaciones. Llevaron a cabo un estudio de confiabilidad de dos fases test –retest con los criterios basados para depresión mayor del DSM-III-R, trastorno bipolar, esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. La confiabilidad

utilizando algoritmos fue excelente (0.73 a 0.95), excepto para el trastorno esquizoafectivo, para el cual el desacuerdo en la estimación de la duración de los síndromes del humor relativo a la psicosis redujo su confiabilidad. Un proceso final best –estimate utilizando registros médicos e información de familiares así como de los diagnósticos algorítmicos se espera que sean más confiables en marcar estas distinciones. El DIGS debería ser útil como parte de los datos de expedientes reunidos para estudios genéticos de los trastornos afectivos mayores, esquizofrenia y condiciones relacionadas. El enfoque polidiagnóstico involucra registros de información clínica exactamente y en suficiente detalle para permitir definiciones diferentes de una enfermedad aplicada. Esta característica fue incorporada por varias razones. Primero, crea el conjunto de datos más amplio posible para investigadores en genética psiquiátrica. Ya que las características etiológicas y fisiopatológicas del trastorno bipolar (BP) y de la SZ son desconocidos, definiciones válidas para estos diagnósticos son ambiguas. Segundo, asegura máxima comparabilidad con otro conjunto de datos. Los centros para BP y SZ inicialmente planean categorizar a sujetos utilizando criterios del DSM-III. Es claramente ventajoso, sin embargo, para nuestro trabajo que sea compatible con el DSM-IV. La Fundación para la Ciencia Europea es habitualmente la responsable de estudios genéticos multicéntricos de trastornos BP y SZ. Estos investigadores están utilizando la Cédula para los Trastornos Afectivos y la Esquizofrenia (SADS) o el Examen del Estado Actual (PSE), pero todos han estado de acuerdo en usar el Checklist de Criterios Operacionales (OPCRIT) (que saca conclusiones de 11 definiciones operacionales de las psicosis mayores) como la vía final común para el diagnóstico. Para alcanzar comparación entre los esfuerzos de la Fundación para la Ciencia Europea y el NIMH, se incluyeron ítems adicionales necesarios para completar el checklist OPCRIT en el DIGS (John I. Nurnberger et al 1994)⁷¹.

Los instrumentos diagnósticos previamente validados y empleados en habla hispana son la Cédula de Trastornos Afectivos y Esquizofrenia (SADS) (Endicott J 1978; Hedlund JL 1981), La Entrevista Clínica Estructurada del DSM-III-R (Structured Clinical Interview for DSM-III-R, SCID) (Andreasen et al 1992⁴⁴; Spitzer RL 1989) y la Cédula de Entrevista Diagnóstica (Diagnostic Interview Schedule, DIS) (Caraveo J 1991; Hedlund JL 1981; Robins et al 1981).

La información fenomenológica permite, entre otras cosas, la construcción cuantitativa de fenotipos o la reconfiguración de la información obtenida en nuevas categorías biológicas (Nurnberger et al 1994⁷¹; Roy-Byrne et al 1985). Ejemplo de lo anterior se encuentra en la sección de psicosis evaluada por el DIGS, en donde son evaluadas las experiencias de despersonalización y desorientación. Además, el curso del trastorno psicótico se muestra gráficamente y la presencia y severidad de los síntomas positivos y negativos son evaluados con la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos, SAPS (Andreasen NC 1984)⁶ y la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos, SANS (Andreasen NC 1983)⁵.

Las secciones del DIGS inician con una o dos preguntas cerradas de escrutinio con respuestas de “sí” o “no”, en donde una respuesta negativa a estas preguntas permite continuar con la siguiente sección. Los factores orgánicos, la edad de inicio del padecimiento y la severidad, frecuencia y duración de los síntomas son evaluados.

La sección de “Introducción” del DIGS contiene el Examen Cognoscitivo Breve (Mini Mental State Examination, MMSE) (Becerra B 1992; Cockrell and Folstein 1988) para determinar si el sujeto tiene la capacidad cognoscitiva para completar la entrevista. En el apartado de datos demográficos, se les pregunta a los sujetos si son adoptados y el país en donde nacieron. Se detallan los antecedentes étnicos para permitir la comparación de frecuencias de alelos o la presencia de trastornos entre diversas poblaciones para estudios genéticos. La historia médica evalúa los factores de desarrollo y trastornos médicos que se sabe se encuentran asociados con los trastornos psiquiátricos en donde se incluyen los trastornos neurológicos, traumatismos craneoencefálicos, alteraciones hormonales, deficiencias vitamínicas y anormalidades del nacimiento y desarrollo. La historia de consumo de tabaco también es cuantificada.

La sección de Somatización sigue a la historia médica. A los sujetos se les pregunta acerca de problemas con dolores corporales en 10 sistemas físicos. Si 4 dolores corporales son anotados como médicamente inexplicables, el entrevistador procede a evaluar las quejas neurológicas, gastrointestinales, sexuales y otras. El entrevistador también es alertado para considerar el trastorno de pánico en lugar de somatización si el síntoma complejo es apropiado para esto.

La siguiente sección del DIGS “Aspectos Generales del Trastorno Psiquiátrico”, inicia con el registro del primer tratamiento psiquiátrico recibido por el paciente, medicamentos que ha empleado así como evaluaciones psiquiátricas especializadas que se le hayan realizado y el número de hospitalizaciones que ha tenido. La información restante, es un apartado abierto que abarca la historia de los episodios que se han presentado, así como el tratamiento recibido en cada uno de ellos. Se provee de una línea del tiempo, para que el entrevistador grafique de forma resumida estos episodios, así como la interacción de síntomas psicóticos, afectivos y otros síntomas clave en el curso del padecimiento del sujeto.

En la sección de “Trastornos Afectivos” se evalúa la presencia de depresión mayor, Distimia, manía /hipomanía y personalidad ciclotímica. En cada uno de estos apartados se evalúan los síntomas actuales y el episodio más severo que haya tenido el sujeto. Dentro de los apartados de depresión y manía /hipomanía se evalúa la presencia de síntomas psicóticos durante el episodio afectivo, obteniéndose información para clasificar estos síntomas como congruentes o incongruentes con el estado de ánimo. La presencia de síntomas psicóticos antes o después del episodio afectivo también es evaluada, esto con la finalidad de distinguir un

trastorno afectivo de un trastorno esquizoafectivo. Se consideran los posibles factores precipitantes del episodio afectivo (Wood KA 1984) y se busca establecer la existencia de al menos un episodio afectivo sin un factor precipitante específico. Se registran la edad de inicio y el número de episodios que ha presentado el paciente.

El apartado de ciclotimia fue adaptado de una modificación de la Cédula de Trastornos Afectivos y Esquizofrenia (Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia, SADS) (Gershon et al 1982; Mazure and Gershon 1979), como una combinación de dos subsecciones que evalúan la personalidad depresiva y la personalidad hipertímica de los Criterios Diagnósticos para la Investigación (Research Diagnostic Criteria, RDC) (Spitzer RL 1987) las cuales son similares a la ciclotimia (Akistal HS 1979).

La sección de “Trastornos por Uso de Sustancias” evalúa el consumo de alcohol y otras drogas, el abuso y la dependencia. Se presenta una evaluación de escrutinio en el apartado de alcohol lo que permite ir a otros apartados en caso de que el sujeto nunca haya consumido alcohol, nunca consuma alcohol de forma regular (definido como al menos una vez por semana durante 6 meses o más), nunca se haya embriagado o nunca haya tomado más de 3 bebidas alcohólicas en un período de 24 horas.

El apartado de marihuana es independiente al resto de la sección debido a la alta prevalencia de su uso. En la sección general de abuso de drogas, a los sujetos se les muestra una lista de las drogas comúnmente empleadas como son la cocaína, los estimulantes, los hipnóticos, los tranquilizantes, los opioides, los alucinógenos, los solventes y la combinación de cualquiera de estas drogas. A todos los usuarios de drogas se les pregunta acerca del uso de drogas intravenosas.

Al sujeto se le preguntan los síntomas asociados con el uso de cada sustancia y la presencia de síntomas de abstinencia así como si el sujeto utiliza la droga para minimizar el malestar provocado por estos síntomas. Se evalúan las consecuencias médicas y psicológicas por el abuso de sustancias. La presencia de síntomas secundarios al abuso de alcohol y otras drogas o la dependencia es evaluada por medio de la persistencia de síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos específicos en un período de un mes. El tratamiento, la edad de inicio del consumo y la fecha del último uso de cualquier sustancia registrado.

La sección de “Psicosis”, ofrece una evaluación detallada de los síntomas psicóticos así como reactivos que permiten hacer una distinción de trastornos psicóticos específicos. Se realizan preguntas de escrutinio a lo largo de toda la sección para verificar que las respuestas afirmativas que brinde el sujeto sean indicativas reales de psicosis. La sección de “Comportamiento Suicida” se caracteriza por la evaluación del intento

suicida más severo en términos de intencionalidad, letalidad y el contexto sintomático en que pudo ocurrir, ya sea durante un episodio afectivo, psicosis o abuso de sustancias.

La sección de “Trastornos de Ansiedad” fue incluida debido a que son condiciones familiares comunes que se superponen a los síntomas de otros trastornos. En esta sección son evaluados los siguientes trastornos: agorafobia, trastorno obsesivo –compulsivo, crisis de angustia, fobia social y fobia simple.

Debido a que algunos estudios familiares han indicado una relación entre los trastornos afectivos y los trastornos de la alimentación (Gershon ES 1983; Kasset et al 1989; Levy et al 1989), se incluyeron en el DIGS las secciones de “Anorexia y Bulimia”. En estas secciones se evalúa el peso corporal, la distorsión de la imagen corporal y la presencia de un intenso temor al aumento de peso a pesar de encontrarse bajos de peso. Los síntomas, la edad de inicio y la frecuencia con la que se presentan los atracones son registrados en la sección de bulimia.

Al final de la entrevista, el entrevistador aplica la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (Andreasen NC 1984)⁶ y la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (Andreasen NC 1983)⁵ cuyas puntuaciones se basan en la evaluación de los síntomas presentes el mes anterior a la entrevista.

El entrevistador evalúa la confiabilidad de la información obtenida de cada categoría diagnóstica como “buena”, “regular”, o “no confiable” y realiza un resumen clínico de la entrevista para brindar mayores detalles relacionados con la entrevista.

Al momento ya existen datos publicados de confiabilidad y validez del DIGS reportados en nuestro país. Diversos estudios en colaboración llevados a cabo por el NIMH en países hispanos como México, Costa Rica y Guatemala han utilizado esta entrevista diagnóstica en su versión en español, que se generó a partir de una primera traducción de la versión original en inglés al español y posteriormente esta traducción se volvió a traducir al inglés para determinar la concordancia existente entre los términos empleados para la evaluación de los diversos trastornos incluidos en el DIGS. Esta versión en español fue revisada por un grupo de expertos clínicos de diversos países latinoamericanos, incluido México, de manera que se tuviera la certeza de que la versión final en español evaluaba de la misma manera que la versión original en inglés. Con esta versión final en español (DIGS-E) se realizó un estudio de confiabilidad en diferentes sedes clínicas. En primer lugar, se estudiaron en la Universidad de Texas en San Antonio, a 12 pacientes con diversas patologías, evaluados por grupos de 7 psiquiatras cada uno, resultando 84 evaluaciones con base en las cuales se calculó una confiabilidad interevaluador con valores kappa >0.90 para los diagnósticos de trastorno bipolar, depresión mayor, esquizofrenia y Trastorno Esquizoafectivo (Escamilla et al 1999; Escamilla et al

1996; Freimer et al 1996). De manera adicional, se hicieron ejercicios similares en la Cd. de México, Monterrey y en San José de Costa Rica ²⁸.

5. ESCALAS DE APRECIACIÓN Y MEDICION ANTROPOMÉTRICAS

El instrumento estándar para la evaluación de las Anomalías Físicas Menores (AFM) es una escala desarrollada por Waldrop y asociados para el uso en niños que estandariza la medición de 18 diferentes anomalías de la cabeza, oídos, boca, manos y pies (Waldrop y Halverson, 1971; Waldrop et al., 1968) ⁹⁶. La escala puede ser apuntada en dos maneras diferentes: no ponderada, con ítems anotados como 1 (presente) ó, 0 (ausente) (puntaje máximo = 18), o ponderada, con ítems 1, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 14 y 16 que en un estudio de Robert C. Alexander et al 1994 evaluaron como 0, 1, o 2 basados en la severidad, los ítems 8, 9, 12 y 15 se evaluaron ya sea como 1 o 0 y los ítems 2, 10 y 13 fueron excluidos al calcular el puntaje total (puntaje máximo = 24). El sistema de puntaje ponderado fue desarrollado para maximizar la diferencia en los puntajes entre los niños esquizofrénicos y sujetos normales. (Waldrop y col., 1968) ⁹⁶. Utilizando ítems de esta escala, tres estudios han encontrado un número incrementado de AFMs en niños “psicóticos” (ampliamente definido) (Campbell y col., 1978; Goldfarb y Botstein, 1967; Steg y Rapaport, 1975). En suma varios estudios han utilizado la escala Waldrop para estudiar la prevalencia de las AFMs en adultos esquizofrénicos (Green y col., 1989; O’Callaghan y col., 1991) ^{33, 73}. Mientras solo 4 de estos estudios incluyeron sus propios grupos control (Green y col., 1989; Gualtieri y col., 1982; Lal y Sharma, 1987; Lohr y Flynn, 1993) ⁶⁶, los cuatro demostraron un exceso aparente de AFMs en pacientes esquizofrénicos en relación con los sujetos normales.

A pesar del acuerdo aparente entre los estudios, el puntaje Waldrop total y sus correlaciones con otras variables clínicas han sido inconsistentes a través de los estudios. Por ejemplo, utilizando el mismo método de puntaje (no ponderado) y número de ítems de la escala Waldrop, Paulus y Martín (1986) encontraron un puntaje medio total de 3.60 en sujetos normales y Lohr y Flynn (1993) ⁶⁶ reportaron un puntaje medio en sujetos normales de 0.65. La carencia de hallazgos consistentes a través de los estudios puede ser el resultado de sus limitaciones metodológicas. Algunos de los estudios previos de anomalías físicas menores en la esquizofrenia no fueron realizados con evaluadores ciegos al diagnóstico psiquiátrico del sujeto y solo uno (Gualtieri y col., 1982) fue adecuadamente controlado por la pobre confiabilidad de ciertos ítems individuales en la escala Waldrop. En un estudio de Alexander y col. 1994 ³ buscaron replicar los hallazgos de AFMs incrementadas en la esquizofrenia y reexaminar sus correlaciones clínicas.

Todos los esquizofrénicos, bipolares, y adultos normales se sometieron a una entrevista diagnóstica estructurada (Entrevista Clínica Estructurada para el DSM III o a la Cédula para los Trastornos Afectivos y

Esquizofrenia) y los diagnósticos fueron hechos utilizando los criterios del DSM-III-R. Cuarenta y un Sujetos esquizofrénicos (29 hombres y 11 mujeres), 8 bipolares (3 hombres y 5 mujeres), 19 con retraso mental (todos masculinos) y 14 normales (7 hombres y 7 mujeres) fueron estudiados. Los promedios de edad (\pm DS) para los sujetos bipolares, esquizofrénicos, con retraso mental y normales fue de 42 ± 9.9 (rango 26 a 58), 32.8 ± 6.6 (rango, 20 a 43), 50.5 ± 18.9 (rango 26 a 82) y 39.6 ± 17.7 (rango 21 a 77) años, respectivamente. Todos los sujetos fueron caucásicos. Solamente los sujetos caucásicos fueron estudiados ya que dos ítems de la escala Waldrop (cabello eléctrico fino, dos o mas cabello rizado) no pueden ser evaluados en sujetos negros y no aceptaron valores normales están disponibles para permitir el puntaje de dos ítems adicionales (circunferencia cefálica, hipertelorismo). En general, tanto los esquizofrénicos (duración media de la enfermedad \pm DS, 14 ± 7 años) y los sujetos bipolares (duración de la enfermedad, 19 ± 9 años) representaron un grupo de pacientes muy enfermos y refractarios al tratamiento.

Los sujetos normales fueron reclutados bajo los auspicios del Proyecto de Control Normal del MHCRC (Diane Schechter, PhD., Director) en el Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York. Estos sujetos fueron escrutinizados utilizando entrevistas diagnósticas estructuradas (Cédula para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia, Versión de toda una Vida) y se encontraron libres de cualquier enfermedad psicótica. Solamente los sujetos normales sin una historia familiar de psicosis fueron incluidos en el estudio. Una versión operacionalizada de la escala Waldrop fue desarrollada utilizando directrices realizadas por Waldrop y col., (1968). Una descripción escrita de las directrices para evaluar cada ítem fue desarrollada y este manual fue utilizado en todas las evaluaciones subsecuentes. Después de muchas pruebas evaluatorias utilizando tanto a sujetos psicóticos como a normales, los esquizofrénicos y bipolares fueron luego evaluados por dos examinadores y un puntaje del consenso se derivó para cada ítem. Al momento del examen, los examinadores no tuvieron contacto previo con los pacientes, estuvieron conscientes solamente de que los pacientes sufrían una enfermedad psicótica y no conocían su diagnóstico psiquiátrico. Los pacientes bipolares fueron mantenidos para mantener el cegamiento. Al tiempo de las evaluaciones de las AFMs, los evaluadores no sabían que proporción de la muestra de pacientes esquizofrénicos y bipolares portaban el diagnóstico de enfermedad bipolar. Los sujetos retrasados fueron examinados independientemente por los mismos dos examinadores y estos datos fueron utilizados para determinar la confiabilidad de los ítems individuales. Los sujetos normales fueron examinados por solo un examinador. Para los ítems 3 (circunferencia cefálica) y 5 (distancia intercántica), a los sujetos se les dio un puntaje ponderado de 1 para mediciones de desviación estándar 1 por arriba o por debajo de las medias reportadas para los caucásicos normales (Farkas, 1981) y un puntaje ponderado de 2 para mediciones 1.5 de desviación estándar por arriba o por debajo de estas medias. Como la mayoría de los estudios previos que utilizan la escala Waldrop en la esquizofrenia utilizaban el método de puntaje ponderado, los puntajes Waldrop ponderados fueron calculados.

Para los sujetos esquizofrénicos, fue ejecutada una evaluación independiente de algunas o todas de las siguientes variables: a) historia familiar de psicosis (determinada por entrevistas con familiares) (N = 15); b) historia de complicaciones en el embarazo y parto (Parnas y col., 1982)⁷⁷ (N = 16); c) historia de dificultades de ajuste premórbido (Canoon Sopor y col., 1982) (N = 23); d) edad de inicio (edad del paciente en su primera visita con los criterios del DSM III como determinado por la revisión de los registros médicos y entrevista a familiares) (N = 31); e) evidencia de disquinesia tardía (TD; Rockland- Simpson TD Scale, ver Simpson y col., 1979) (N = 24); f) Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 1965) (N = 16); g) Mediciones con TC: razón ventrículo- cerebro y amplitud del tercer ventrículo (Schnur y col., 1989) (N = 10)

El puntaje Waldrop ponderado de los grupos combinados y del grupo con esquizofrenia se distribuyó normalmente. Las diferencias de grupo fueron examinadas utilizando las pruebas *t* y el análisis de varianza. Para la muestra de esquizofrenia, las correlaciones de Pearson fueron computadas para estimar la relación entre los puntajes Waldrop ponderados y las otras variables.

El acuerdo interevaluador para las anomalías individuales fue calculada basada en exámenes independientes de 19 adultos con retraso mental y revelaron que 14 de los ítems de la escala Waldrop tenían confiabilidad aceptable, con los índices kapa de Cohen con un rango de 0.42 a 1.00 (Fleiss, 1973). Cuatro ítems con baja confiabilidad (ítems 1 {cabello eléctrico fino}, 6 {posición del oído}, 8 {oídos malformados} y 17 {sindactilia parcial de dos dedos medios del pie }) fueron borrados cuando se calcularon los puntajes Waldrop ponderados totales.

Los grupos esquizofrénicos, bipolares y normales no difirieron significativamente en la edad, aunque los sujetos esquizofrénicos eran significativamente más jóvenes que los sujetos con retraso mental (análisis de varianza, $p = .005$, Prueba F de Sheffe, $p = .01$). Los grupos de esquizofrénicos, bipolares y normales no difirieron significativamente en cuanto a distribución del sexo. Como se mencionó anteriormente, el grupo con retraso mental fueron todos del sexo masculino.

El promedio total del puntaje Waldrop ponderado difirió significativamente entre los 4 grupos (análisis de varianza, $p < .0001$). El puntaje medio total fue superior para el grupo con retraso mental que para los esquizofrénicos (Prueba F de Scheffe, $p = .001$), bipolar (prueba F de Scheffe, $p = .002$) y los grupos normales (prueba F de Scheffe, $p = .001$). Había una tendencia para el puntaje total Waldrop ponderado del grupo con esquizofrenia para ser superior que el puntaje medio que el normal (prueba *t*, una cola, $p = .09$). Excluyendo al grupo con retraso (que todos eran masculinos), el promedio total de los puntajes ponderados para los otros tres grupos combinados no fue significativamente diferente entre los hombres y las mujeres. En el subgrupo de pacientes esquizofrénicos con puntajes extremos (puntaje ponderado total de 5 o mas) (Guy y col, 1983)⁴⁵, habían 7 hombres y una mujer, y en el subgrupo con puntaje ponderado total de 4 o menos, habían 22 hombres y 11 mujeres (Fisher exacta, $p = .40$).

Dentro del grupo esquizofrénico total (N = 41), los puntajes ponderados totales estuvieron significativamente correlacionados con la edad (Pearson $r = -.41$, $p = .009$). La edad no se correlacionó con el

total ponderado en los bipolares, con retraso mental o con el grupo normal. Los puntajes totales ponderados estuvieron también positivamente correlacionados con la amplitud del tercer ventrículo (Pearson $r = .70$, $p = .025$) y negativamente correlacionados con el puntaje global de DT de la escala Simpson- Rockland (Pearson $r = .43$, $p = .027$) en los pacientes esquizofrénicos. Consistente con los resultados reportados por O'Callaghan y col., (1991)⁷², había una tendencia para los pacientes esquizofrénicos cuyas madres tuvieron complicaciones en el embarazo y parto teniendo puntajes medios superiores (4.6) que los pacientes cuyas madres no habían tenido complicaciones (3.5) (prueba t, una cola, $p = .07$). El puntaje medio ponderado de los pacientes esquizofrénicos con una historia familiar de psicosis no fue significativamente diferente de aquellos sin esta historia. La edad de inicio, duración de la enfermedad, daño en el funcionamiento premórbido, C. I., y razón ventrículo- cerebro no estuvieron significativamente correlacionados con el puntaje Waldrop en pacientes esquizofrénicos.

Este fue el primer estudio para evaluar a los sujetos esquizofrénicos utilizando la escala Waldrop e intentar cegar a los evaluadores al diagnóstico. El método de cegamiento utilizado en el estudio habitual tuvo limitaciones obvias, los evaluadores no conocían el diagnóstico de cualquier individuo al momento de la evaluación ni qué proporción de la muestra experimental tenía esquizofrenia. La naturaleza de transmisión de la escala Waldrop no permite el uso de métodos donde el cegamiento podría ser garantizado (i.e., evaluaciones utilizando fotografías). A diferencia de la mayoría de los estudios previos, no se encontró una diferencia robusta en los puntajes medios Waldrop de sujetos esquizofrénicos y sujetos normales. El porcentaje de pacientes esquizofrénicos con puntajes extremos en este estudio (19.4%) fue sin el amplio rango reportado en estudios previos (5% a 75%). Estudios previos de las AFMs en esquizofrenia que incluyeron un grupo control (Green y col, 1989; Gualtieri y col., 1982; Lal y Sharma 1987; Lohr y Flynn, 1993⁶⁶) encontraron grandes diferencias entre los puntajes medios Waldrop de los grupos esquizofrénicos y normales con un índice promedio del efecto del tamaño de 1.4 (rango, .7 a 2.1). Dado el efecto del tamaño de muestra de 41 esquizofrénicos y 14 normales tenían el poder del 99% para detectar una diferencia significativa entre las medias de esquizofrénicos y de normales con prueba de una cola, y un alfa = .05 (Cohen, 1988).

Dentro de los adultos esquizofrénicos, el puntaje Waldrop ponderado total estuvo negativamente asociado con la edad y las mediciones de disquinesia tardía. El puntaje Waldrop ponderado total estuvo positivamente asociado con ensanchamiento del tercer ventrículo en la Tomografía Computarizada e historia materna de complicaciones en el embarazo y parto. Estos hallazgos, pueden indicar que las AFM pueden estar asociadas con anomalías estructurales cerebrales y vulnerabilidad disminuida a la DT inducida por neurolepticos. Una posible explicación para la asociación entre AFM y anomalías de la estructura cerebral descansa en el enlace reportado entre las AFM y las complicaciones obstétricas (COs). Estudios en niños con una variedad de trastornos han reportado que los niños cuyas madres tenían numerosas COs tenían

frecuencia incrementada de AFM (Firestone y Peters, 1983) y las AFM (que son el resultado de procesos del desarrollo que ocurren antes que ocurran las COs) pueden representar un marcador para la vulnerabilidad a las COs. Consistente con estos hallazgos, una correlación positiva entre las AFMs e historia materna de complicaciones en el embarazo y parto se encontró en los únicos dos estudios que examinaron esta variable (el presente estudio y el de O'Callaghan y col., 1991)⁷² en sujetos esquizofrénicos. Mednick y col. (1991) han especulado que las personas con interrupción determinada genéticamente en el desarrollo cerebral fetal que entonces sufren de una CO resultan en daño a estructuras que rodean al tercer ventrículo y están en alto riesgo para esquizofrenia. Desafortunadamente, el número de pacientes con alto puntaje Waldrop (puntaje mayor de 5) en este estudio es demasiado pequeño para determinar si los pacientes con altos puntajes tuvieran mayor ensanchamiento del tercer ventrículo. La correlación negativa entre edad y puntaje Waldrop ponderado dentro de los sujetos esquizofrénicos puede indicar una carencia de estabilidad de la escala en el transcurso de la vida, que limitaría grandemente su utilidad como un indicador de los trastornos del neuro desarrollo en el adulto. Como la edad no ha estado asociada con el puntaje Waldrop en estudios previos y estuvo solamente asociado a puntajes en el grupo esquizofrénico en este estudio, los hallazgos pueden reflejar las características únicas de la muestra experimental o puede reflejar un efecto cohorte, con pacientes de la cohorte más joven teniendo más AFM.

6. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Si se encuentra que estas AFM están relacionadas con la esquizofrenia, pueden servir como marcadores de riesgo en el proceso de detección temprana. La presente investigación consiste en la búsqueda de marcadores fenotípicos antropométricos en pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia, y de igual manera en hermanos concordantes para el padecimiento y un hermano sano. Es una hipótesis plenamente aceptada el entender a la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo. Este trabajo intenta establecer la relación entre el neurodesarrollo y la esquizofrenia.

7. OBJETIVOS

a. GENERALES

Establecer la relación entre las Anomalías Físicas Menores y el diagnóstico de esquizofrenia

b. ESPECÍFICOS

1. Determinar los signos antropométricos en los hermanos con esquizofrenia y compararlos con los hermanos sanos.

8. HIPÓTESIS

- 1. Los pacientes con esquizofrenia presentan un mayor número de AFMs que sus hermanos sanos.**

9. METODOLOGÍA

a. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Es un estudio de tipo trasversal, descriptivo y comparativo.

b. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

VARIABLES INDEPENDIENTES: Anomalías Físicas, Variables Clínicas y Socio-demográficas

VARIABLES DEPENDIENTES: Esquizofrenia

Unidades de Medida

Las mediciones antropométricas se llevaron a cabo según las técnicas explicadas en el Handbook of Normal Physical Measurements, ⁴⁶, y la apreciación de presencia o ausencia de anormalidades físicas menores mediante la Escala Waldrop modificada por Gourion et al 2001³⁸, traducida al español. (Ver anexo)

PROCEDIMIENTO

DISEÑO METODOLÓGICO:

1. Recolección de familiares con esquizofrenia: Se buscó una muestra por cuota de 45 pares de hermanos diagnosticados con esquizofrenia por los hospitales psiquiátricos de acuerdo a los criterios diagnósticos del CIE 10 ⁴⁵ y un hermano sano adulto todos dentro de la misma familia con los mismos padres, en la Ciudad de México y Estado de México (obtenidos en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”, Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”, Hospital Psiquiátrico “Adolfo Nieto”, Hospital Psiquiátrico “La Salud” y Hospital Psiquiátrico “Dr. José Sáyo”) durante el periodo de 2005 a 2006.
2. Todos los participantes firmaron una hoja de consentimiento informado tanto para su participación en la entrevista como al examen físico. Dicho consentimiento informado fue previamente aprobado por los Comités de Ética de cada Institución.
3. A continuación se les realizó una entrevista semiestructurada para todos los sujetos afectados de cada familia, utilizando el DIGS, para la confirmación del diagnóstico de esquizofrenia. Al sujeto no afectado, la aplicación de la entrevista sólo tomó de 20 a 30 minutos.
4. Se observó la presencia o ausencia de cada una de las anormalidades físicas menores señaladas en la Escala Waldrop modificada por Gourion et al 2001 ³⁸.
5. Se midieron los signos antropométricos a través de una hoja de vaciamiento de datos con reactivos tomados del Handbook of Normal Physical Measurements (Judith G. Hall) ⁴⁶

RECURSOS (FISICOS, HUMANOS, ECONOMICOS)

1. Instalaciones del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernadino Álvarez”, “Samuel Ramírez Moreno y Hospitales Psiquiatricos del Estado de México como La Salud, José Sáyago y Adolfo Nieto.
2. Medico Especialista en Psiquiatría
- 3.- Recursos económicos: Internos

ESCRUTINIO DE SUJETOS ESQUIZOFRENICOS:

El reclutamiento de los sujetos del estudio se realizó a partir de la revisión de los registros médicos de pacientes internados y de la Consulta Externa desde 2005 y años anteriores, con el diagnóstico de Esquizofrenia y que tuvieran hermanos con esquizofrenia paranoide, esquizofrenia crónica indiferenciada, trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia Hebefrénica, esquizofrenia Catatónica y Residual, hasta que la muestra de pacientes deseada sea reclutada. Los pacientes que cumplían con el escrutinio inicial eran aquellos que: 1) tenían alguno de los diagnósticos antes mencionados y 2) que eran mexicanos o de familiares mexicanos. Posteriormente, se realizó un escrutinio más profundo en donde se establecieron: 1) Diagnósticos previos, 2) Edad de la primera hospitalización y 3) Si existían antecedentes familiares de esquizofrenia en los registros.

El investigador principal, realizó las entrevista diagnóstica estructurada (DIGS), para confirmar el diagnóstico de Esquizofrenia de los hermanos con el padecimiento y para descartar patología psiquiátrica en el hermano no afectado control, posteriormente el mismo investigador procedió a la valoración antropométrica según lo explicitado en las escalas correspondientes (ver anexos), estando el paciente relajado y en sedestación (Línea Horizontal de Frankfurt) (ver anexo), aplicando en primer lugar la Escala de Waldrop modificada cuya valoración de los ítems se encuentran definidos en las gráficas y posteriormente la aplicación de las mediciones antropométricas de acuerdo a lo propuesto por Judith may (ver anexos), utilizando siempre los mismos instrumentos de medición, llevando a cabo un análisis test-retest con 10 pacientes previos, no se pudo llevar a cabo el cegamiento de los pacientes debido a la condición de los mismos, la validez interna y confiabilidad de la escala e instrumentos de medición ya se definieron en los apartados correspondientes a cada uno de ellos.

ENTREVISTA PARA EL DIAGNÒSTICO PSIQUIATRICO:

Una vez que fue identificada una familia que cumplía con los criterios del estudio y brindaba su consentimiento informado, el entrevistador realizaba la entrevista DIGS, validada en México por Escamilla y Nicolini y cols.(2007)²⁸, para la confirmación del diagnóstico.

c. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

i. Criterios de Inclusión

Hermanos con Esquizofrenia:

- a) Pacientes con hospitalizaciones previas con el diagnóstico de esquizofrenia (cualquier tipo). Mayores de 18 años.
- b) Que tuvieran un hermano sano adulto, mayor de 18 años de edad.
- c) Que ambos padres fueran de población mexicana o latina y por lo menos dos abuelos también.
- d) Que los sib -pairs aceptaran entrar al estudio
- e) Que firmaran el consentimiento informado.

Hermano Sano:

- a) Que aceptara entrar al estudio
- b) Que tuviera edad mínima de 18 años
- c) Sin diagnóstico de trastorno psiquiátrico establecido por consenso y por la aplicación de la entrevista DIGS.

ii. Criterios de Exclusión

Hermanos con Esquizofrenia:

- a) Que fueran menores de 18 años
- b) Que no pudieran o no desearan colaborar con el estudio
- c) Sin un hermano sano.
- d) Que se encontraran en fase aguda del padecimiento. Es este caso se esperaba a que remitiera esta.
- e) Abuso severo de sustancias adictivas
- f) Otra enfermedad médica o psiquiátrica.
- g) Que no reuniera con todos los criterios de inclusión

Hermano Sano:

- a) Que no fuera mayor o igual a 18 años
- b) Abuso severo de sustancias
- c) Que padeciera de una enfermedad psiquiátrica o médica con complicaciones psiquiátricas.
- d) Que no fuera hijo de ambos padres de los hermanos con esquizofrenia.

iii. Criterios de Eliminación

Hermanos con Esquizofrenia y hermano sano:

- a) Que se negaran a colaborar con la exploración

- b) Que se negaran a contestar la entrevista DIGS.
- c) Que se negaran a firmar el consentimiento informado
- d) Que no completaran las evaluaciones.

d. DELIMITACIÓN DEL ESPACIO Y TIEMPO

HOSPITAL PSIQUIATRICO “FRAY BERNARDINO ALVAREZ, DR. SAMUEL RAMIREZ
MORENO, DR. JOSÉ SÁYAGO, DR. ADOLFO NIETO Y LA SALUD”

ENERO DEL 2007 A MAYO DE 2007

10. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se aplicaron las pruebas de X^2 , Coeficientes de correlación, ANOVA, análisis multivariado y análisis de concordancia y riesgo relativo, para observar si existía significancia estadística de los datos obtenidos entre los grupos.

a. FORMAS DE SEGUIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Anexos

11. RESULTADOS

La muestra fue obtenida de los Hospitales “José Sáyo”, “La Salud” del Estado de México y del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” de la Ciudad de México, esta estuvo constituida por 135 sujetos, 69 mujeres y 66 hombres, divididos en 3 grupos de 45 cada uno, el Grupo 1 y 2 conformados por los hermanos con esquizofrenia y el Grupo 3 por los hermanos sanos como controles. El Grupo I se constituyó por hermanos diagnosticados con esquizofrenia y que tuvieran el mayor número de hospitalizaciones en la vida o bien que hubieran presentado el mayor número de síntomas positivos y negativos en la vida; en el grupo II, los hermanos con esquizofrenia que tuvieran menor número de ingresos hospitalarios y/o menor número de síntomas positivos y negativos en la vida. El Grupo I, estuvo constituido por 21 mujeres y 24 hombres, Grupo II, conformado por 24 mujeres y 21 hombres, Grupo III por 24 mujeres y 21 hombres (Tabla 3), con un promedio de edad para ambos grupos de esquizofrenia fue de (37.2 ± 9.4) años (min 18, max 63); para el grupo de hermanos control el promedio de edad fue de (38.2 ± 8.1) años (min 23, máx 56) (Tabla 4); con una escolaridad promedio en años para el grupo Esquizofrénico-1 de (9.73 ± 3.5) años, para el Esquizofrénico-2 de (9.96 ± 3.6) años y para los no afectados de (10.91 ± 3.9) años (Tabla 5); el promedio de hospitalizaciones en la vida fue: Grupo Esquizofrénico-1, (4 ± 3.4) hospitalizaciones, Grupo Esquizofrénico-2 (1.7 ± 1.6) hospitalizaciones (Tabla 6). El promedio y desviación estándar del examen MINI mental State (de 35 puntos), para cada grupo fue como sigue, Esquizofrénico-1 (26.6 ± 5.6) , Esquizofrénico-2 (28.8 ± 4.7) , hermano sano (31.4 ± 4.3) (Tabla 7). La esquizofrenia paranoide, fue el diagnóstico que predominó en el 83.3% de los casos (Tabla 8).

Tanto en los hermanos con esquizofrenia, como en los no afectados preponderó la religión católica, 84.5% y 91.2% respectivamente (Tabla 9). En cuanto al estado civil, prevaleció el estado sin pareja: esquizofrenia-1 (80%), esquizofrenia-2 (84.4%), los hermanos no afectados (51.11%) [$X^2=$, $p < 0.001$] (Tabla 10); el 55.6% de los pacientes con esquizofrenia se encontraban desempleados y los hermanos sanos el 24.4% [X^2 , $df (30)$, $p < .003$] (Tabla 11); en cuanto al promedio de la edad y los años de escolaridad no hubo diferencias entre los grupos [ANOVA, $df (16)$, $F = 0.726$, $p < 0.7$]. El nivel de funcionamiento en el último mes según el GAF (Eje V del DSM-IV³), fue de 94.6% para los hermanos no afectados, en cambio para los hermanos con esquizofrenia fue de 60.7% [ANOVA, $df (1)$, $F = 284.2$, $p < 0.0001$].

58 de los 90 pacientes con esquizofrenia vivían en casa de sus padres o con sus parientes (64.5%), en cambio 25 de los 45 hermanos sanos vivían en hogar propio con esposa e hijos (55.6%) [$X^2=13(7)$, $p=.05$] (Tabla 12). Los pacientes con esquizofrenia se encontraban al momento del estudio sin síntomas positivos actuales, pero con antecedentes de delirios, alteraciones en el sensorio, alteraciones en el pensamiento y alucinaciones, así como alteraciones en el humor y en la conducta, con un patrón de síntomas predominantemente positivo y mixto, sin síntomas interepisódicos, pero con un deterioro severo y con un nivel de funcionamiento del 50%.

Posteriormente, a los dos grupos de esquizofrenia se juntaron en uno solo independientemente de sus síntomas positivos y negativos para compararse antropométricamente con los hermanos no afectados. La valoración de los ítems de las Anomalías Físicas de la Escala Waldrop modificada por Gourion et al 2001³⁸, se describieron en la gráfica correspondiente en los anexos, encontrándose significativas las siguientes variables: presencia de anormalidades en los remolinos del cabello [$X^2=11.66$, df (4), $p<0.02$] (Gráfica 1); asimetría facial [$X^2=20.55$, df (4), $p<0.001$] (Gráfica 2); orejas asimétricas [$X^2=18.83$, df (4), $p<0.001$] (Gráfica 3); orejas fácilmente doblables [$X^2=15.73$, df (4), $p<0.003$] (Gráfica 4); **Paladar estrecho y plano u ojival y profundo** [$X^2=37.43$, df (7), $p<0.0001$] (Gráfica 5); lengua con papilas hipertróficas [$X^2=9.01.43$, df (4), $p<0.06$] (Gráfica 6); presencia de labio superior fino [$X^2=11.33$, df (4), $p<0.02$] (Gráfica 7); **Clinodactilia moderada o importante** [$X^2=32.05$, df (7), $p<0.0001$] (Gráfica 8); **uñas de las manos hiperconvexas** [$X^2=20.41$, df (4), $p<0.0001$] (Gráfica 9); manos asimétricas [$X^2=19.17$, df (4), $p<0.001$] (Gráfica 10); planta de los pies con presencia de colchón graso o con fisuras entre el primero y segundo ortejos [$X^2=9.11$, df (4), $p<0.05$] (Gráfica 11); uñas de los ortejos hiperconvexas [$X^2=9.89$, df (4), $p<0.04$] (Gráfica 12); pies asimétricos [$X^2=19.79$, df (4), $p<0.001$] (Gráfica 13).

En cuanto a las mediciones antropométricas que fueron tomadas del Handbook of Normal Physical Measurements de Judit Hall 1989⁴⁶, propuestas para el cráneo y cara, los datos arrojados y de mayor significancia, fueron: la longitud cefálica [ANOVA por sexo de $F=9.98$, $df= 1$, $p< 0.002$] (Gráfica 14); índice cefálico [ANOVA por sexo $F= 9.73$, $df=1$, $p<0.002$] (correspondiendo este resultado a cráneo braquicefálico para los pacientes con esquizofrenia y del sexo femenino) (Gráfica 15); **altura frontal** [ANOVA por sexo, $F= 35.8$, $df= 1$, $p< 0.0001$], correspondiendo la mayor altura a los pacientes con esquizofrenia, influyendo también el sexo (Gráfica 16); **altura facial superior** [ANOVA por sexo, $F=14.52$, $df= 1$, $p< 0.0001$] mayor en los masculinos con esquizofrenia que en los hermanos sanos, en cambio fue mayor en los femeninos sanos vs femeninos con esquizofrenia (Gráfica 17); **altura facial inferior** [ANOVA por sexo, $F= 16.26$, $df= 1$, $p< 0.0001$] la relación estuvo invertida que con la altura facial superior, la altura facial inferior fue mayor en los hermanos sanos vs hermanos con esquizofrenia, pero menor en el sexo femenino sano vs femenino con esquizofrenia (Gráfica 18); **altura facial total** [ANOVA por sexo, $F= 48.25$, $df= 1$, $p< 0.0001$] obteniendose una altura facial total, ligeramente mayor en el sexo femenino con esquizofrenia que su contraparte sana (Gráfica 19); amplitud facial [ANOVA por sexo, $F= 4.63$, $df= 1$, $p< 0.03$] también se observó ligero incremento de la amplitud facial en el sexo femenino sano que su contraparte afectada (Gráfica 20); índice facial [ANOVA por sexo, $F= 8.28$, $df= 1$, $p< 0.005$] con ligero incremento del índice en los pacientes con esquizofrenia de ambos sexos que su contraparte no afectada (Gráfica 21); **distancia intracántica** [ANOVA por sexo, $F= 13.30$, $df= 1$, $p< 0.0001$] con ligero incremento en los individuos con esquizofrenia del sexo femenino (Gráfica 22); distancia extracántica [ANOVA por sexo, $F= 8.45$, $df= 1$, $p< 0.004$] con mayor distancia extracántica en individuos del sexo

femenino sanos vs femeninos con esquizofrenia (Gráfica 23); **distancia interpupilar [ANOVA por sexo, $F=26.47$, $df=1$, $p<0.0001$] con un leve incremento de la distancia en los masculinos con esquizofrenia que los hermanos sin el diagnóstico (Gráfica 24); longitud de la comisura palpebral derecha [ANOVA por sexo, $F=15.40$, $df=1$, $p<0.0001$] con menor longitud de la comisura en los pacientes con esquizofrenia que su contraparte sana, en cambio mayor longitud de la comisura en el sexo femenino con el padecimiento que su contraparte sana (Gráfica 25); longitud de la comisura palpebral izquierda [ANOVA por sexo, $F=5.56$, $df=1$, $p<0.02$], en cambio la longitud de la comisura palpebral izquierda sólo fue ligeramente superior en masculinos sanos que los masculinos con esquizofrenia, en el sexo femenino no hubo diferencias (Gráfica 26); inclinación de la comisura palpebral izquierda [ANOVA por grupo, $F=3.94$, $df=1$, $p<0.04$; ANOVA por sexo, $F=2.91$, $df=1$, $p<0.09$] aquí la inclinación de la comisura palpebral izquierda indica que entre los esquizofrénicos de ambos sexos está más hacia la línea horizontal (de Frankfurt) que su contraparte sana (Gráfica 27); dimensión de la córnea derecha [ANOVA por sexo, $F=5.77$, $df=1$, $p<0.01$] ligeramente menor en femeninos con esquizofrenia que su contraparte sana (Gráfica 28); **longitud del oído derecho [ANOVA por sexo, $F=16.77$, $df=1$, $p<0.0001$] la longitud del oído derecho es mayor en el sexo masculino con esquizofrenia comparada con los no afectados del mismo sexo, en cambio es menor en femeninos con esquizofrenia que en los no afectados(Gráfica 29); longitud del oído izquierdo [ANOVA por grupo, $F=5.24$, $df=1$, $p<0.02$; ANOVA por sexo, $F=44.42$, $df=1$, $p<0.0001$] la longitud del oído izquierdo es menor en ambos sexos con esquizofrenia que la contraparte sana (Gráfica 30); ancho del oído derecho [ANOVA por sexo, $F=28.47$, $df=1$, $p<0.0001$ el ancho del oído derecho es ligeramente menor en esquizofrénicos de ambos sexos que en los hermanos sanos (Gráfica 31); ancho del oído izquierdo [ANOVA por grupo, $F=3.59$, $df=1$, $p<0.06$; ANOVA por sexo, $F=4.38$, $df=1$, $p<0.03$] es casi similar en femeninos tanto esquizofrénicos como en sanos, en cambio se dispara fuertemente en el sexo masculino con esquizofrenia que en sus hermanos sanos del mismo sexo (Gráfica 32); protrusión del oído derecho [ANOVA por sexo, $F=3.16$, $df=1$, $p<0.07$] el grado de angulación (separación) del borde de la oreja derecha con respecto al hueso mastoideo, es mayor en individuos con esquizofrenia independientemente de su sexo (Gráfica 33); protrusión del oído izquierdo [ANOVA por sexo, $F=7.71$, $df=1$, $p<0.006$] de igual manera sucede con la protrusión de la oreja izquierda la cual es mayor en individuos con esquizofrenia de ambos sexos (Gráfica 34); rotación de la oreja derecha [ANOVA de grupo y sexo, $F=5.77$, $df=1$, $p<0.01$] el grado de rotación de la oreja derecha (con respecto a la vertical de Frankfurt) es mayor en los masculinos con esquizofrenia, pero menor en los femeninos con esquizofrenia (Gráfica 35); **longitud nasal [ANOVA por sexo, $F=37.46$, $df=1$, $p<0.0001$] las diferencias en longitud se invierten también en cuanto a sexo y diagnóstico de tal manera que los femeninos con esquizofrenia tienen ligeramente mayor longitud de la nariz que la contraparte sana y en los esquizofrénicos masculinos ligeramente menor que su contraparte sana (Gráfica 36); septum [ANOVA por grupo, $F=3.88$, $df=1$, $p<0.05$] la longitud del septum nasal fue ligeramente menor en femeninos con esquizofrenia, pero fuertemente******

mayor en masculinos con el padecimiento que la contraparte sana (Gráfica 37); **protrusión nasal** [ANOVA por sexo, $F= 17.17$, $df=1$, $p< 0.0001$] se observó mayor protrusión de la nariz en esquizofrénicos de ambos sexos (Gráfica 38); **amplitud nasal** [ANOVA por sexo, $F= 50.96$, $df= 1$, $p< 0.0001$] levemente mayor en femeninos con esquizofrenia y mayor en masculinos con el mismo diagnóstico que los hermanos sanos correspondientes (Gráfica 39); **filtrum** [ANOVA por sexo, $F= 16.09$, $df= 1$, $p< 0.0001$] igual en ambos grupos del mismo sexo, pero menor en el grupo de esquizofrenia del sexo masculino que en el grupo sano (Gráfica 40); **distancia intercomisural** [ANOVA por sexo, $F= 16.36$, $df= 1$, $p< 0.0001$; ANOVA por grupo y sexo, $F= 5.76$, $df= 1$, $p< 0.01$] mayor en femeninos con el diagnóstico psiquiátrico, pero fuertemente menor en masculinos con el mismo diagnóstico (Gráfica 41); altura del paladar [ANOVA por grupo, $F= 2.84$, $df= 1$, $p< 0.09$] se observó mayor altura del paladar en los individuos del sexo femenino con esquizofrenia que los masculinos con el mismo diagnóstico con respecto a los hermanos sanos del sexo correspondiente (Gráfica 42); ancho del paladar [ANOVA por sexo, $F= 5.15$, $df= 1$, $p< 0.02$; ANOVA por grupo y sexo, $F= 2.50$, $df= 1$, $p< 0.11$] con mayor anchura del paladar en individuos femeninos con esquizofrenia que su contraparte sana y levemente menor anchura en los esquizofrénicos del sexo masculino que su contraparte sana (Gráfica 43).

A continuación se llevó a cabo un análisis de concordancia para comparar la presencia de anomalías físicas menores entre hermanos con esquizofrenia y los controles sanos, así como la concordancia de las mismas entre hermanos con el mismo diagnóstico, arrojando los siguientes resultados: mayor concordancia de clinodactilia entre los hermanos con esquizofrenia y los hermanos sanos (65.56%), lo que indica que este rasgo físico puede estar en la misma familia sin importar el diagnóstico, pero fueron mayormente discordantes las Anomalías del paladar (56.67%), la hiperconvexidad de las uñas de las manos (54.44%), la asimetría de las orejas (54.44%), la asimetría de las manos (52.22%) y de la cara (50.00%) (Tabla 13). La mayor concordancia de anomalías físicas entre hermanos con esquizofrenia fue: la clinodactilia (86.67%), las anomalías del paladar (64.44%), el labio superior fino (57.78%), las orejas fácilmente doblables (48.89%), presencia de sillón o fisura en las plantas de los pies (48.89%), siguiendo en ese orden las orejas asimétricas (42.22%), y la hiperconvexidad de las uñas de las manos (42.22%) (Tabla 14).

El riesgo relativo (exponente de β), aplicando el análisis de regresión por pasos hacia atrás con X^2 de Wald, observó como significativas: los pies asimétricos [rr = 36.63; (IC 95% 4.25-316.01); $p < 0.0001$]; anomalías del paladar [rr= 14.94; (I. C. 3.52-63.38); $p < 0.0001$]; orejas fácilmente doblables [rr= 9.54; (I.C. 2.18 – 41.88); $p < 0.0001$]; uñas hiperconvexas de las manos [rr= 7.86; (C.I. 1.86 – 33.18; $p < 0.01$]; asimetría facial [rr= 7.81; (C.I. 1.24 – 49.17); $p < 0.03$]; labio superior fino [rr= 7.70 (C.I. 1.63 – 36.51); $p < 0.01$]; lengua con papilas hipertrofiadas [RR= 5.52; (C.I. 1.01 – 30.19); $p < 0.05$] (ver tabla 15).

Las alteraciones más significativas con ANOVA, en el presente estudio con una $p < 0.0001$, fueron el **Paladar estrecho y plano u ojival y profundo, Clinodactilia moderada o importante, uñas de las manos hiperconvexas** y el riesgo relativo nos indica que los **pies asimétricos, las anormalidades del paladar y las orejas fácilmente doblables** son las alteraciones físicas menores que dan mayor significancia para el trastorno.

En cuanto a las mediciones antropométricas propuestas para el cráneo y la cara con una significancia por sexo de $p < 0.0001$ fueron: la **altura frontal; altura facial superior; altura facial inferior; altura facial total; distancia intracántica distancia interpupilar; longitud de la comisura palpebral derecha;** inclinación de la comisura palpebral izquierda [ANOVA por **grupo**, $F = 3.94$, $df = 1$, $p < 0.04$; ANOVA por **sexo**, $F = 2.91$, $df = 1$, $p < 0.09$]; **longitud del oído derecho; longitud del oído izquierdo** [ANOVA por **grupo**, $F = 5.24$, $df = 1$, $p < 0.02$; ANOVA por **sexo**, $F = 44.42$, $df = 1$, $p < 0.0001$]; **ancho del oído derecho;** ancho del oído izquierdo [ANOVA por **grupo**, $F = 3.59$, $df = 1$, $p < 0.06$; ANOVA por **sexo**, $F = 4.38$, $df = 1$, $p < 0.03$]; rotación de la oreja derecha [ANOVA de grupo y sexo, $F = 5.77$, $df = 1$, $p < 0.01$]; **longitud nasal; protrusión nasal; amplitud nasal; filtrum; distancia intercomisural** [ANOVA por **sexo**, $F = 16.36$, $df = 1$, $p < 0.0001$; ANOVA **por grupo y sexo**, $F = 5.76$, $df = 1$, $p < 0.01$].

8. DISCUSIÓN

1. La inclinación palpebral derecha y la rotación de la oreja izquierda son significativas para el diagnóstico de Esquizofrenia ya que las diferencias son mayores que las del grupo no afectado.
2. Estas evidencias morfológicas consisten en defectos tempranos del desarrollo cerebral y de las estructuras asociadas (por ejemplo, la craneofacial) las cuales son de origen ectodérmico según lo había notificado ya Waddington y col.^{93, 94}
3. La topografía de las AFM podría proporcionar señales en el proceso de evolución de la esquizofrenia reflejando eventos adversos durante los períodos críticos del desarrollo, usualmente dentro del primero o inicio del segundo trimestre como ya lo mencionaron (Persaud, 1979) y (Lane A., et al, 1997)⁶¹.
4. Las anormalidades físicas menores indican dismorfogénesis temprana en este padecimiento, particularmente en los hombres, las cuales parecen estar asociadas más confiablemente a factores genéticos que a obstétricos así como al daño cognitivo de estos pacientes, como ya lo observó O`Callaghan (1991)^{72, 73}
5. Las anormalidades de pies y manos, además de las de cráneo y cara han sido reportadas por Green (1994)^{33, 34} quien también estudió las anomalías físicas en esquizofrénicos y bipolares encontrando que los pacientes esquizofrénicos tenían significativamente más Anormalidades Físicas Menores (lateralidad atípica, signos dermatoglíficos, anormalidades del cráneo, pies, manos y cara como paladar alto o hendido, mayor o menor distancia entre los conductos lagrimales) que los controles normales y que los pacientes bipolares, cuando fueron vistos en un modelo de vulnerabilidad al estrés.

6. Estos hallazgos van de acuerdo a las hipótesis generadas sobre las alteraciones en el neurodesarrollo en la formación de las AFM (Murray y Lewis, 1987; Weinberger, 1987). Tales malformaciones anatómicas ligeras pueden incluir regiones diversas del cuerpo, que constituyen marcadores biológicos del primero o segundo trimestres del embarazo (Jones, 1988, Waddington 1997^{93, 94}). En la esquizofrenia, la sutil dismorfogénesis del área craneofacial es la que parece ser más evidente, con el estrechamiento y alargamiento del paladar la anomalía más prominente (Clouston, 1981; Green et al., 1989; Lane et al., 1996; Lohr y Flynn, 1993⁶⁶; O`Callaghan et al., 1991⁷²). La morfogénesis craneofacial tiene la misma procedencia ontogénica que la del cerebro, de acuerdo con su origen embriológico unitario. Por ejemplo, la morfología del paladar se origina de la 6ª a la 9ª semanas y alcanza su forma postnatal entre las semanas 16 y 17 de gestación (Cohen et al., 1993; Diewert y Wang, 1992; Diewert et al., 1993) mientras que la formación hipocámpica (corteza giro/ entorrinal hipocampo- parahipocampo) es una de las primeras áreas corticales que se diferencian a las semanas 9-10 (Kier et al., 1995) para tener un fuerte crecimiento y diferenciación a las semanas 15-19 de gestación (Arnold⁹ y Trojanowski, 1996); así hay alguna contigüidad temporal entre las trayectorias del desarrollo del paladar y el área del lóbulo temporal medial, que en la esquizofrenia parece evidenciar las anormalidades del origen displásico asociadas (Falkai y Bogerts, 1996).

9. CONCLUSIONES

1. Aunque la Inclinación palpebral derecha y la Rotación de la Oreja Izquierda en nuestro estudio parecen ser que si se asocian directamente con la esquizofrenia y quizá podrían considerarse como marcadores biológicos, no es concluyente por el número de sujetos estudiados, sin embargo la potencia del estudio está en que los hermanos no afectados con el padecimiento son los controles. Estos datos no han sido reportados por otros investigadores. Sin embargo hay que considerar que se asoció más significativamente para el diagnóstico de esquizofrenia y no para los sujetos control y no tuvo que ver el sexo en el establecimiento de la diferencia. En un estudio reciente (Kiyoshi et al, 2006) se encontró que una de las AFM relevantes para esquizofrenia identificadas como nuevas, las orejas en cúspide, fue incluida como variable predictiva independiente de la escala Waldrop y estuvo marcadamente asociada con esquizofrenia, lo que refuerza que la morfología de las orejas y su rotación también están fuertemente asociadas con el padecimiento.
2. La alteración de la amplitud cefálica, la protrusión nasal, la distancia intercomisural, la longitud de la nariz y el ancho del oído que se observaron alterados parecen no asociarse solo a los individuos con esquizofrenia, sino que también con otros padecimientos psiquiátricos.
3. Falta incrementar la potencia del estudio con mayor número de sujetos.
4. Falta establecer la relación entre las AFM y la presencia de los síntomas de la Esquizofrenia

5. Nuestros resultados solo confirman parcialmente lo reportado por otros investigadores en cuanto a mayor número de anomalías entre los esquizofrénicos, menor número de éstas en los hermanos sanos y faltaría comprobar que los controles sanos de la población general tienen efectivamente 5 o menos reactivos positivos como lo reportado en la literatura.
6. La escala podría ser utilizada en estudios de cohorte y genéticos de esquizofrenia para clasificar a los pacientes basándose en las AFM aquí propuestos.
7. Para determinar la validez de este subgrupo de variables, se requieren estudios posteriores en diferentes poblaciones étnicas.

Aunque la relación entre el desarrollo prenatal del cerebro y la estructura craneofacial no se entiende aún completamente, parece ocurrir en tándem (Kjaer 1995). La amplitud de la base del cráneo, en otros estudios, se ha asociado a que éste es cartilaginoso hasta la semana 11 de gestación cuando la osificación de la base del cráneo comienza en la parte más posterior de las placas circundantes lo que llegará a ser el forámen mágnum (Degani et al 2002). El crecimiento frontonasal ocurre y las estructuras del cerebro medio se están desarrollando alrededor de este momento (el hipocampo comienza alrededor de la semana 9-10, la corteza entorrinal en las semanas 9.5 a 13.5) (Kjaer 1995). La interrupción prenatal ocurre alrededor de esta época, cuando los hemisferios cerebrales son pequeños y no cubren completamente al cerebro medio y posterior (Kjaer 1995), lo que puede afectar a éstas y otras estructuras de la línea media tales como el tálamo e hipotálamo. Se piensa que las anomalías de la línea media del cerebro en la esquizofrenia se desarrollan entre las semanas 9-14. Waddington et al (1999b)⁹³ postulan que durante esta época de crecimiento rápido de la cara, las alteraciones en el desarrollo del cerebro anterior pueden resultar en elongación de las porciones anteriores de la cara y que esto es consistente con observaciones de estudios de imagen en esquizofrenia de reducción de la sustancia gris predominantemente anterior con relación a la posterior y los hallazgos post mortem de anomalías de la citoarquitectura en las áreas frontal y temporal anterior (se piensa que se desarrolla alrededor de las semanas 13 a 15) (Waddington et al 1999a, 1999b). Así, la alteración que ocurre durante el primer trimestre cuando los eventos arriba mencionados están ocurriendo, pueden resultar en dismorfología craneofacial encontrada en la esquizofrenia en este y otros estudios, incluyendo tanto la amplitud de la base de cráneo incrementada (causando amplitud incrementada a la fosa craneal media) también como estrechamiento y elongación de los dos tercios inferiores de la cara y dismorfología de las regiones fronto-nasal-maxilar (Waddington et al 1999b) (Donovan-Lepore Anne-Marie et al, 2006)

Se requieren métodos de medición craneofacial mejorados y más datos normativos (incluyendo diferencias de edad, raza, antecedentes étnicos, y de masa corporal) para mejorar el entendimiento de la morfología craneofacial en general y fortalecer estudios posteriores sobre esquizofrenia. (Donovan-Lepore Anne-Marie et al, 2006)²⁵

Se sugiere aquí y en otros estudios (McGrath et al 2002) (Donovan-Lepore Anne-Marie et al, 2006) que la amplitud del cráneo se relaciona con el desarrollo de la fosa craneal media, por lo que se deben hacer

Investigaciones futuras para validar esta inferencia comparando las mediciones de la base de cráneo (tomadas sobre el tejido blando a la base del trago) a las mediciones óseas de la fosa craneal media. Esto podría venir acompañado de la colocación de una etiqueta metálica en la marca del trago y comparando esto con la porción mas lateral de la fosa craneal media (Farkas et al 2000 para la aplicación exitosa de éste método). A la fecha, todos los estudios craneofaciales en la esquizofrenia han examinado solo mediciones más que proporciones antropométricas, que puedan ser más informativas (Farkas y Munro 1987). Se pueden utilizar Imágenes tridimensionales de superficie con láser (Hennesy et al 2002), para calcular numerosas mediciones rápidamente, recientemente ha revelado diferencias específicas de género en la asimetría en la esquizofrenia (Hennesy et al 2004). Un estudio reciente por Buckley et al (2005)^{13, 14} utilizando esta tecnología reveló elongación de la cara en su muestra de pacientes esquizofrénicos en relación con los sanos, sugiriendo deformación de la línea media. Clarificar posteriormente las diferencias físicas esenciales asociadas con esquizofrenia puede apuntar a un entendimiento de la etiología de la enfermedad. Tales mediciones pueden también representar endofenotipos alternativos para los estudios genéticos.

12. BLIOGRAFÍA

1. **Alba Lois Luisa, Domínguez López Aarón, Sagols Sales Lizbeth, Tusié Luna Maria Teresa, Valdés López Victor, Vázquez Laslop Martha, Velázquez Arellano Antonio, Vilchis Peluyera Alfonso, Ward Ryk H,** Lo que somos y el Genoma Humano (des-velando nuestra identidad), Fondo de Cultura Económica Universidad Nacional Autónoma de México, 1ª Edición, 2004.
2. **Albus M, Scherer J, Hueber S, Lechleuthner T, Kraus G, Zausinger S, Burkes S,** The impact of familial loading on gender differences in age at onset of schizophrenia, Acta Psychiatrica Scandinavica, 89: 132-134, 1994.
3. **Alexander Robert, Mukherjee Sukdeb, Richter Joe and Kauffman Charles,** Minor Physical Anomalies in Schizophrenia, The Journal of Nervous and Mental Disease, 182: 639- 644, 1994.
4. **Almasy L and Blangero J,** Endophenotypes as Quantitative Risk Factors for Psychiatric Disease: Rationale and Study Design, American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics), 105:42-44, 2001.
5. **Andreasen Nancy C,** Negative Symptoms in Schizophrenia Arch Gen Psychiatry Vol. 39: 784-788, July 1982.
6. **Andreasen Nancy C, Olsen Scott,** Negative & Positive Schizophrenia Arch Gen Psychiatry Vol. 39: 789-794, July 1982.
7. **Andreasen Nancy C, Nopoulos Peg, O'Leary Daniel S, Miller Del D, Wassink Thomas, and Flaum Michael,** Defining the Phenotype of Schizophrenia: Cognitive Dysmetria and Its Neural Mechanisms, Biol Psychiatry, Vol. 46: 908-920, 1999.
8. **Antshel Kevin M., Conchelos Jena, Lanzetta Gabrielle, Fremont Wanda, Kates Wendy R.,** Behavior and corpus callosum morphology relationships in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome), Psychiatry Research: Neuroimaging, 138: 235-245, 2005.
9. **Arnold Paul D., Siegel-Bartelt Jacqueline, Cytrynbaum Cheryl, Teshima Ikuko, and Schachar Rusell,** Velo-Cardio-Facial Syndrome: Implications of Microdeletion 22q11 for Shizophrenia and Mood Disorders, American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics), 105: 354-362, 2001.
10. **Asociación Psiquiátrica Americana,** DSM-IV, 279-303, 1995.
11. **Baher Ismail, Cantor-Graae Elizabeth and McNeil Thomas F,** Minor Physical Anomalies in Schizophrenic Patients and Their Siblings American Journal Psychiatry 155: 1695-1702, 1998.
12. **Brief Reports,** Psychotic Illness in Patients Diagnosed with Velo-Cardio-Facial and Their Relatives, The Journal of Nervous and Mental Disease, Vol. 182, N° 8, 476-478, 1994.
13. **Buckley Peter.,** The clinical Stigmata of Aberrant Neurodevelopment in Schizophrenia, J Nerv Ment Dis 186: 79- 86, 1998.
14. **Buckley Peter F., Moore Constance, Long Helen, Larkin Conall, Thompson Paul, Mulvany Fiona, Redmond Oonagh, Stack John P., Ennis Joseph T., and Waddington John L.,** ¹H- Magnetic Resonance Spectroscopy of the Left Temporal and Frontal Lobes in Schizophrenia: Clinical, Neurodevelopmental, and Cognitive Correlates, Biol Psychiatry, 36: 792- 800, 1994.

15. **Cantor-Graae Elizabeth, McNeil Thomas, Rickler Kenneth C., Sjöström Karin, Rawlings Robert, Higgins Edmund, Hyde Thomas,** Are Neurological Abnormalities in Well Discordant Monozygotic Co-Twins of Schizophrenic Subjects the Result of Perinatal Trauma ?, *American Journal Psychiatry*, 151: 1194- 1199, 1994.
16. **Caraveo y Col.,** Características psicopatológicas de la población adulta en México. Resultados de una encuesta Nacional en hogares, AN, Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1994.
17. **Castellanos F. Xavier and Tannock Rosemary,** Neuroscience of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: The Search for Endophenotypes, *Nature Reviews Neuroscience*, Vol 3: 617- 628, 2002.
18. **Compton Michael T., Bollini Annie M., McKenzie Mack La Tasha, Kryda Aimee D., Rutland Jessica, Weiss Paul S., Bercu Zachary, Esterberg Michelle, Walker F.,** Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives and non-psychiatric controls, *Schizophrenia Research*, 94: 64-73, 2007.
19. **Courchesne E.,** Anatomy and neurobiology of Autism, Center for Research on Autism, Abnormal early brain development in autism, *Molecular Psychiatry*, 7: S21- S23, 2002.
20. **Davenport Nicholas D, Sponheim Scott R, Stanwyck John J,** Neural Anomalies During Visual Search in Schizophrenia patients and Unaffected Siblings of Schizophrenia patients, *Schizophrenia Research* 82 (2006) 15-26
21. **Davis Weinstein Dana, Diforio Donald, Schiffman Jason, Elaine Walker, Bonsall Robert,** Minor Physical Anomalies, Dermatoglyphic Asymmetries, and Cortisol Levels in Adolescents With Schizotypal Personality Disorder, *Am J Psychiatry*; 156: 617-623, 1999.
22. **Davis Kenneth L. MD, Stewart Daniel G. MD, Friedman Joseph I. MD, Buchsbaum Monte MD, Harvey Philip D. PhD, Hof Patrick R. MD, Buxbaum Joseph PhD, Haroutunian Vahram PhD,** White Matter Changes in Schizophrenia (Evidence for Myelin-Related Dysfunction), *ARCH GEN PSYCHIATRY*, vol. 60: pp. 443-456, 2003.
23. **De Cataldo Rossi, Manna Michele V, Stratta Ceccoli and Casacchia** Neurological Soft Signs in Schizophrenia *British Journal of Psychiatry* 157: 735-739, 1990.
24. **DiCicco-Bloom Emanuel, Lord Catherine, Zwaigenbaum Lonnie, Courchesne Eric, Stephen R. Dager, Schmitz Christoph, Schultz Robert T., Crawley Jacqueline, and Young Larry,** The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder, *The Journal of Neuroscience* 26 (26): 6897-6906, June 28, 2006.
25. **Donovan-Lepore Anne-Marie, Jaeger Judith, Czobor Pál, Abdelmessih Sherif, and Berns Stefanie M.,** Quantitative Craniofacial Anomalies in a Racially Mixed Schizophrenia Sample, *Biol Psychiatry* 59: 349-353, 2006.
26. **Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff Pol HE, Galvan A, Schnack HG, Steenhuis MP, Minderaa RB, Buitelaar JK, Kahn RS and van Engeland H,** Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls, *Molecular Psychiatry* 10: 678-685, 2005.
27. **Elizarrarás-Rivas J, Fragoso-Herrera R, Cerdán Sánchez L. F., Ramos-Zepeda R, Barajas-Barajas L. O., Troyo Sanromán R,** Minor physical anomalies and anthropometric measures in schizophrenia: a pilot study from Mexico, *Schizophrenia Research*, Vol. 62, 285-287, 2003.

28. **Escamilla M.A., Ontiveros A., Nicolini H., Raventos H., Mendoza R., Medina R., Munoz R., Levinson D., Peralta J.M., Dassori A., and Almasy L.** A Genome-Wide Scan for Schizophrenia and Psychosis Susceptibility Loci in Families of Mexican and Central American Ancestry *American Journal of Medical Genetics Part B* 144B:193 – 199, 2007.
29. **Fan Jin-Bo, Zhang Chang-Shun, Gu Niu-Fan, Li Xing-Wang, Sun Wei-Wei, Wang Hong-Yan, Feng Guo-Yin, St. Clair David, and He Lin,** Catechol-O-Methyltransferase Gene Val/Met Functional Polymorphism and Risk of Schizophrenia: A Large-Scale Association Study plus Meta-Analysis. *Biol. Psychiatry* 57:139 – 144, 2005.
30. **Faraone S. V, Blehar AR, Pepple J, Moldin S.O, Norton J, Nurnberger J.I, Malaspina D, Kaufmann C.A, Reich T, Cloninger C.R, De Paulo J.R, Berg K, Gershon E.S, Kirch D.G and Tsuang M.T,** Diagnostic accuracy and confusability analyses: an application to the Diagnostic Interview for Genetic Studies, *Psychological Medicine* Vol. 26 401-410, 1996.
31. **Farmer Anne E, McGuffin Peter, Gottesman Irving I,** Twin Concordance for DSM-III Schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry* Vol. 44, 634-641, July 1987.
32. **Fenton Wayne S, McGlashan Thomas H,** Testing Systems for Assessment of Negative Symptoms in Schizophrenia *Arch Gen Psychiatry* Vol. 49: 179-184 March 1992.
33. **Foster Green Michael, Bracha H. Stefan, Satz Paul, and Christenson Cynthia D.,** Preliminary Evidence for an Association Between Minor Physical Anomalies and Second Trimester Neurodevelopment in Schizophrenia, *Psychiatry Research*, 53: 119-127, 1993.
34. **Foster Green Michael, Satz Paul, Christenson Cynthia,** Minor Physical Anomalies in Schizophrenia Patients, and Their Siblings, *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 20 N° 3: 433-440, 1994.
35. **Goldberg Rosalie, Motzkin Beth, Marion Robert, Scambler Peter J, and Shprintzen Robert J,** Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Review of 120 Patients, *American Journal of Medical Genetics* Vol. 45: 313-319, 1993.
36. **Gottesman Irving I. and Shields James,** A Polygenic theory of Schizophrenia, *Genetics: Gottesman and Shields*, London, England, 199-205, vol. 58, April 26, 1967.
37. **Gottesman Irving I., PhD, Gould Todd. MD,** The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions, *Am J Psychiatry*, Vol. 160, N° 4: 636-645, april 2003.
38. **Gourion D, Viot G, Goldberger C, Cartier M, Bourdel M.-C, Poirier M, Olié J.-P, Lôo H., Krebs M.O,** Validation française d´ une échelle d´ Anomalies Morphologiques Mineures appliquée à des patients schizophrènes et a leurs parents, *L´Encéphale*, XXVII : 143-7; 2001.
39. **Gourion David, Goldberger Céline, Bourdel Marie-Chantal, Bayle Frank Jean, Lôo Henry, Krebs Marie-Odile,** Minor Physical Anomalies in Patients with Schizophrenia and Their Parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities, *Psychiatry Research*, Vol. 125: 21-28, 2004.
40. **Gourion David, Goldberger Céline, Olie J. P., Lôo Henry, Krebs Marie-Odile,** Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype, *Schizophrenia Research*, Vol. 67, 23-31, 2004.

41. **Gupta Sanjay, Andreasen Nancy C., Arndt Stephan, Flaum Michael, Shultz Susan, Hubbard William C., and Smith Michael,** Neurological Soft Signs in Neuroleptic- Naive and Neuroleptic-Treated Schizophrenic Patients and in Normal Comparison Subjects, Am J Psychiatry, 152: 191- 196, 1995.
42. **Gur Ruben C., Gunning-Dixon Faith, Bilker Warren B. and Gur Raquel E.,** Sex Differences in Temporo-limbic and Frontal Brain Volumes of Healthy Adults, Cerebral cortex, vol. 12, N° 9: pp. 998-1003, sept 2002.
43. **Gur Raquel E., Kohler Christian, Turetsky Bruce I., Siegel Steven J., Kanes Stephen J., Bilker Warren B., Brennan Avis R., and Gur Ruben C.,** A Sexually Dismorphic Ratio of Orbitofrontal to Amygdala Volume is Altered in Schizophrenia, Biol Psychiatry, vol. 55, pp. 512-517, 2004.
44. **Gurling Hugh M. D., Kalsi Gursharan, Brynjolfson Jon, Sigmundsson Thordur, Sherrington Robin, Mankoo Baljinder S, Read Timothy, Murphy Patrice, Blaveri Ekaterina, McQuillin Andrew, Petursson Hannes, and Curtis David,** Genomewide Genetic Linkage Analysis Confirms the Presence of Susceptibility Loci for Schizophrenia, on Chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and Provides Support for Linkage to Schizophrenia, on Chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23, Am J Hum Genet., vol. 68, pp. 661-673, 2001.
45. **Guy James D, Majorski Lawrence V, Wallace Charles J, Guy Margaret P,** The Incidence of Minor Physical Anomalies in Adult Male Schizophrenics, Schizophrenia Bulletin, Vol. 9 No. 4, pp. 571-581, 1983.
46. **Hall Judith G., Froster- Iskenius Ursula G., Allanson Judith E.,** Handbook of Normal Physical Measurements, Oxford University Press, 89-200, 1989.
47. **Hanafy A., Youssef and John L. Waddington,** Primitive (Developmental) Reflexes and Diffuse Cerebral Dysfunction in Schizophrenia and Bipolar Affective Disorder: Overrepresentation in Patients with Tardive Dyskinesia, Biol Psychiatry, 23: 791- 796, 1988.
48. **Hardman Joel G., Limbird Lee E., Molinoff Perry B., Ruddon Raymond W., Goodman Gilman Alfred,** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, McGraw Hill, 9ª ed., Vol. 1º, 423- 457, 1996.
49. **Harrison Paul J. and Law Amanda J.** Neuregulin 1 and Schizophrenia: Genetics, Gene Expression, and Neurobiology, Biol Psychiatry 60: 132-140; 2006.
50. **Hata K., Iida J., Iwasaka H., Negoro H., Kishimoto T.** Association between minor physical anomalies and lateral ventricular enlargement in childhood and adolescent onset schizophrenia, Acta Psychiatrica Scandinavica 108: 147-151; 2003.
51. **Hata Kazuya, Iida Junzo, Iwasaka Hidemi, Negoro Hidek I., Ueda Fumiyo, Kishimoto Toshifumi,** Minor Physical anomalies in childhood and adolescent onset schizophrenia, Psychiatry and Clinical Neurosciences 57: 17-21; 2003.
52. **Heinrichs Douglas, and Buchanan Robert,** Significance and Meaning of Neurological Signs in Schizophrenia, American Journal Psychiatry, 145: 11- 18, 1988.
53. **Ho B-C, Wassink TH, O'Leary DS, Sheffield VC and Andreasen NC,** Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow, Molecular Psychiatry, 10: 287-298, 2005.

54. **Ismail Baher, Cantor Graae Elizabeth, McNeil Thomas,** Neurological Abnormalities in Schizophrenic Patients and Their Siblings, Am J Psychiatry, 155: 84- 89, 1998.
55. **Isamil Baher, Cantor- Graae Elizabeth, McNeil Thomas,** Minor Physical Anomalies in Schizophrenic Patients and Their Siblings, Am J Psychiatry, 155: 1695- 1702, 1998.
56. **Kaplan Harold, Sadock Benjamin.** Tratado de Psiquiatría. 2ª ed. 638-45, 1989
57. **Kates Wendy R, Antshel Kevin M, AbdulSabur Nuria, Colgan Deirdre, Funke Birgit, Fremont Wanda, Higgins Anne Marie, Kucherlapati Raju, and Shprintzen,** A Gender-Moderated Effect of a Functional COMT Polymorphism on Prefrontal Brain Morphology and Function in Velo- Cardio-Facial Syndrome (22q11.2 Deletion Syndrome), American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics); 141B:274-280 (2006).
58. **Kébir O., El-Hechmi Z., Kébir H., Hssaïri M.,** Les anomalies morphologiques mineures dans la schizophrénie: etude d'une population tunisienne. Minor Physical anomalies in Schizophrenia: a study in a Tunisian Population, Annales Médico Psychologiques 164: 383-387, 2006.
59. **Klauck SM, Felder B, Kokocinski A Kolb, Schuster C, Chiochetti A, Schupp I, Wellenreuther R, Schmötzer G, Poustka F, Breitenbach- Koller L and Poustka A,** Mutations in the ribosomal protein gene RPL 10 suggest a novel modulating disease mechanism for autism, Molecular Psychiatry 11, 1073-1084 (2006) .
60. **Kolakowska T., Williams A. O., Jambor K., and Ardern M.,** Schizophrenia with Good and Poor Outcome, III: Neurological “Soft” Signs, Cognitive Impairment and their Clinical Significance, British Journal of Psychiatry, 146: 348- 357, 1985.
61. **Lane A., Kinsella A., Murphy P., Byrne M., Keenan J., Colgan K., Cassidy B., Sheppard N., Horgan R., Waddington L., Larkin C. and O’Callaghan E.,** The anthropometric assessment of Dysmorphic features in Schizophrenia as an index of its developmental origins, Psychological Medicine, 27: 1155-1164, 1997. Printed in United Kingdom, 1997 Cambridge University Press.
62. **Leboyer Marion, Bellivier Frank, Nosten-Bertrand Marika, Jouvent Roland, Pauls David and Mallet Jacques,** Psychiatric genetics: search for phenotypes, Trends Neurosci. (TINS), vol. 21: N° 3, pp. 102-105, 1998.
63. **Lenzenweger Mark F.,** Schizophrenia: refining the phenotype, resolving endophenotypes, Behavior Research and Therapy, 37: 281-295, 1999.
64. **Lenzenweger Mark F, Dworkin Robert H, Wethington Elaine,** Models of Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia: An Empirical Evaluation of Latent Structures Journal of Abnormal Psychology Vol. 98 No 1 62-70, 1989.
65. **Lewis David A. and Levitt Pat.** Esquizofrenia como un trastorno del Neurodesarrollo. Annu. Rev. Neurosci. 25: 409-32, 2002
66. **Lohr James B., and Flynn Kirsten,** Minor Physical Anomalies in Schizophrenia and Mood Disorders., Schizophrenia Bulletin, Vol. 19 N° 3: 551-556; 1993.
67. **Manschreck Theo C. and Ames Donna,** Neurologic Features and Psychopathology in Schizophrenic Disorders, Biological Psychiatry, Vol. 19, N° 5: 703- 719, 1984.

68. **Merikangas Kahleen Ries and Swendsen Joel David**, Genetic Epidemiology of Psychiatry Disorders, Epidemiologic Reviews, Vol. 19, N° 1: 144- 155, 1997.
69. **Murphy Kieran C. Owen Michael J**, Minor Physical Anomalies and their Relationship to the Aetiology of Schizophrenia British Journal of Psychiatry 168, 139-142, 1996.
70. **Nicolini Humberto, Cruz Carlos, Camarena Beatriz, Páez Francisco, De La Fuente Juan Ramón**, Understanding the Genetic Basis of Obsessive-Compulsive Disorder, CNS Spectrums, Vol. 4, N° 5, pp. 32-48, May 1999.
71. **Nurnberger John I, Blehar Mary C, Kaufmann Charles A, Cooler Carolyn, Simpson Sylvia G, Friedman Jill Harkavy, Severe Joane B, Malaspina Dolores, Reich Theodore**, Diagnostic Interview for Genetic Studies Arch Gen Psychiatry, Vol. 51, Nov 1994. pp. 849-864.
72. **O'Callaghan Eadbhard, Larkin Conall, Kinsella Anthony and Waddington John L**, Familial, Obstetric, and Other Clinical Correlates of Minor Physical Anomalies in Schizophrenia, Am J Psychiatry; 148: 479-483), 1991.
73. **O'Callaghan Eadbhard, Bucley Peter, Madigan Cathy, Redmond Oonagh, P. Stack John, Kinsella Anthony, Larkin Conall, T. Ennis Joseph, Waddington L.**, The Relationship of Minor Physical Anomalies and Other Putative Indices of Developmental Disturbance in Schizophrenia to Abnormalities of Cerebral Structure on Magnetic Resonance Imaging, Biol Psychiatry; 38: 516- 524, 1995.
74. **Organización Mundial de la Salud**, CIE 10, 113-140, 1992
75. **Paez Francisco, Apiquian Rogelio, Fresán Ana, Puig Alberto, Orozco Benilde, De la Fuente Juan Ramón, Sidenberg Deborah, Nicolini Humberto**, Dermatoglyphic Study of Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia, Salud Mental, Vol. 24, N° 1, febrero 2001.
76. **Papoulos Dimitri F, Faedda Gianni L, Veit Sabine, Goldberg Rosalie, Morrow Bernice, Kucherlapati Raju and Shprintzen Robert J**, Bipolar Spectrum Disorders in Patients Diagnosed with Velo-Cardio-Facial Síndrome: Does a Hemizygous Deletion of Chromosome 22q11 Result in Bipolar Affective Disorder?, Am J Psychiatry, Vol. 153, N° 12, pp. 1541- 1547, December 1996.
77. **Parnas Josef, Cannon Tyrone D, Jacobsen Bjorn, Schulsinger Hanne, Schulsinger Fini, Mednick Sarnoff A**, Lifetime DSM-III-R Diagnostic Outcomes in the Offspring of Schizophrenic Mothers, Arch Gen Psychiatry, Vol. 50, pp. 707-714, Sep 1993.
78. **Parnas Josef**, Genetics and psychopathology of spectrum phenotypes, Acta Psychiatrica Scandinavica, Vol. 101, pp. 413-415, 2000.
79. **Pato Michele T, Nicolini Humberto, Pato Carlos N**, Molecular Genetics: Progress and Potential, CNS Spectrums, Vol. 4, N° 6, June 1999.
80. **Pearlson Godfrey D**. Neurobiología de la Esquizofrenia, Ann Neurol Vol. 48 556-566, 2000.
81. **Pulver Ann E., Nestadt Gerald, Goldberg Rosalie, Shprintzen Robert J., Lamacz Malgorzata, Wolyniec Paula S., Morrow Bernice, Karayiorgou María, Antonarakis Stylianos E., Housman David, Kucherlapati Raju**, Psychotic Iones in Patients Diagnosed with Velo-Cardio-Facial Síndrome and Their Relatives, The Journal of Nervous and Mental Disease, Vol. 182, N° 8, 1994.

82. **Sadler T.W., Langman,** Embriología médica: con orientación clínica, Editorial médica Panamericana, 10ª edición, Buenos Aires, 2007.
83. **Schiffman Jason, Ekstrom Morten, LaBrie Joseph, Schulsinger Fini, Sorensen Holger, Mednick Sarnoff,** Minor Physical Anomalies and Schizophrenia Spectrum Disorders: A prospective Investigation, Am J Psychiatry, 159: 238-243, 2002.
84. **Schiffman Jason, M.A. et al,** Physical Anomalies and Schizophrenia Spectrum Disorders, Am J Psychiatry, 160 (2): 393-394, 2003.
85. **Scutt L.E, Chow E.W.C, Weksberg R, Honer W.G and Bassett Anne S.** Patterns of Dysmorphic Features in Schizophrenia American Journal of Medical Genetics 105: 713-723, 2001.
86. **Sham PC, MacLean CJ, Kendler KS,** A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity, Acta Psychiatrica Scandinavica, 89: 135-141, 1994.
87. **Shprintzen Robert J., Siegel-Sadewitz Vicki L, Amato John and Goldberg Rosalie B,** Anomalies Associated with Cleft Lip, Cleft Palate, or Both, American Journal of Medical Genetics, 20: 585-595, 1985.
88. **Shprintzen Robert J., Goldberg Rosalie, Golding-Kushner Karen J., Marion Robert W.,** Late-Onset Psychosis in the Velo-Cardio-Facial Syndrome (Letter to the Editor), American Journal of Medical Genetics, 42: 141-142, 1992.
89. **Sivkov Stefan T. and Akabaliev Valentin H.,** Discriminating Value of Total Minor Physical Anomaly Score on the Waldrop Physical Anomaly Scale Between Schizophrenia Patients and Normal Control Subjects, Schizophrenia Bulletin, Vol. 30, N° 2, 361-366, 2004.
90. **Sperling Wolfgang, Martus Peter, Barocka Arnd.** Non- Right Handedness and obstetrical Complications in Paranoid Hallucinatory Schizophrenics, Psychopathology; 32: 267- 276, 1999.
91. **Torrey Fuller, Taylor Edward, Bracha Stefan, Bowler Ann, McNeil Thomas, Rawlings Robert, Quinn Patricia, Bigelow Llewellyn, Sjostrom Karin, Higgins Edmund and Gottesman Irving,** Prenatal Origin of Schizophrenia in Subgroup of Discordant Monozygotic Twins, Schizophrenia Bulletin, Vol. 20 N° 3: 423- 432, 1994.
92. **Trixler Matyas, Tényi Tamás, Csábi Györgyi, Szabó Gizella, Méhes Károly,** Informative Morphogenetic Variants in Patients With Schizophrenia and Alcohol-Dependent Patients: Beyond the Waldrop Scale Am J Psychiatry 154: 691-693, 1997
93. **Waddington John L., O'Callaghan Eadbhard, Buckley Peter, Madigan Cathy, Redmond Oonagh, Stack John P., Kinsella Anthony, Larkin Conall and Ennis Joseph T.,** Tardive Dyskinesia in Schizophrenia Relationship to Minor Physical Anomalies, Frontal Lobe Dysfunction and Cerebral Structure on Magnetic Resonance Imaging, British Journal of Psychiatry, 167: 41- 44, 1995.
94. **Waddington John L., Buckley Peter F., Scully Paul F., Lane Abbie, O'Callaghan Eadbhard, Larkin Conall,** Course of Psychopathology, cognition and neurobiological abnormality in Schizophrenia: developmental origins and amelioration by antipsychotics?, Journal of Psychiatric Research, 32: 179- 189, 1998.

95. **Waldo Merylyne C, Carey Gregory, Myles-Worsley Marina, Cawthra Ellen, Adler Lawrence E, Nagamoto Herbert T, Wender Paul, Byerley William, Plaetke Rosemarie, and Freedman Robert,** Codistribution of a Sensory Gating Deficit and Schizophrenia in Multi-affected Families, Psychiatry Research, 39: 257- 268, 1991.
96. **Waldrop Mary F., Pederser Frank A and Bell Richard Q.,** Minor Physical Anomalies and Behavior in Preschool Children, National Institute of Mental Health, 1964.
97. **Walker Elaine, Shaye Janet,** Familial Schizophrenia, Arch Gen Psychiatry, Vol. 39: 1153-1156, Oct. 1982.
98. **Weinberg Seth M, Jenkins Elizabeth A, Marazita Mary L, Maher Brion S,** Minor physical anomalies in schizophrenia: A meta-analysis, Schizophrenia Research, Vol. 89: 72-85, 2007.
99. **Yoshitsugu Kiyoshi, Yamada Kazuo, Toyota Tomoko, Aoki-Suzuki Mika, Minabe Yoshio, Nakamura Kazuhiko, Sekine Yoshimoto, Suzuki Katzuaki, Takei Noriyoshi, Itokawa Masanari, Mori Norio, Yoshikawa Takeo.,** A novel scale including strabismus and “cuspidal ear” for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies, Psychiatry Research, 145: 249-258, 2006.
100. **Young David A, Waldo Merylyne, Rutledge III James H, Freedman Robert,** Heritability of Inhibitory Gating of the P50 Auditory-Evoked Potential in Monozygotic and Dizygotic Twins, Neuropsychobiology, 33: 113-117, 1996.

13. ANEXOS

a. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE JUDITH HALL

BUSQUEDA DE ANORMALIDADES FÍSICAS MENORES ENTRE DOS HERMANOS CON ESQUIZOFRENIA Y UN HERMANO SANO EXAMEN FÍSICO ANTROPOMÉTRICO

ANEXOS

Nombre (probando): _____

Nombre Hno.(conEsquizofrenia): _____

Nombre Hno.(sano): _____

Fecha: _____

Instrucciones: Tenga la cabeza descansada, puede ser sobre el respaldo de una silla, o un ayudante puede hacerlo, sosteniéndole la cabeza, para que le puede medir de forma más clara los órganos de su cara, puede mirar hacia el techo. Cuando le tenga que medir la distancia entre sus ojos, necesitará estar recostado (posición horizontal Frankfurt). Como método alternativo se utilizará la foto antropometría que consistirá en utilizar fotografías de perfil, las fotografías son estandarizadas (un quinto, un cuarto, un tercero, una media o el tamaño real) para la cuantificación de las características de la superficie.

Horizontal Frankfurt (HF): En esta posición la línea que conecta el punto más bajo en el margen inferior de cada hueso orbitario (orbital) y el punto más alto en el margen superior del meato auditivo externo cutáneo es horizontal. Cuando el sujeto está recostado, la HF llega a ser vertical.

		Probando		Hno. Esquizofrenia		Hno. Normal	
	CRANEO						
1.	Longitud cefálica medida entre el punto más prominente del hueso frontal arriba de la raíz de la nariz, entre las cejas y la parte más prominente del occipital, cercano a la línea media en el borde posterior del forámen mágnum, Instrumento: Una cinta métrica extendida arriba o lateral de la cabeza, Posición: Paciente sentado o parado, el examinador ve el cráneo de perfil		Cm		Cm		Cm
2.	Amplitud cefálica medida entre los puntos más prominente de ambos parietales, Instrumento: Cinta métrica o calibrador de dispersión, Posición: La cabeza debe mantenerse erecta, en la posición de descanso.		Cm		Cm		Cm
3.	Índice Cefálico: Es la proporción entre la amplitud del cráneo y la longitud del cráneo $IC = (Amplitud\ cefálica \times 100) / longitud\ cefálica$. IC normal = 76- 80.9 %, Dolicocefalia: IC < 75.9 %; Braquicefalia: IC > 81 %		%		%		%
	CARA						
4.	gesticulaciones frontales presentes	Si	No	Si	no	Si	no

5.	gesticulaciones bucales presentes	Si	No	Si	No	Si	No
6.	Altura frontal medida desde la profundidad de la raíz nasal al punto más superior del cráneo en plano vertical, <u>Instrumento:</u> un calibrador, <u>Posición:</u> Cabeza erecta con los ojos mirando hacia delante.		Mm		Mm		Mm
	ALTURA FACIAL SUPERIOR						
7.	Longitud de la nariz (medida desde la parte más profunda de la raíz nasal al punto más profundo de la concavidad en la base de la nariz, en un plano vertical, <u>Instrumento:</u> Un calibrador, <u>Posición:</u> horizontal Frankfurt, con el perfil facial en la vertical.		Mm		Mm		Mm
	ALTURA FACIAL INFERIOR						
8.	Medida desde la base de la nariz (subnasion) en la línea media hasta la parte mas baja del mentón, <u>Instrumento:</u> con una cinta métrica, <u>Posición:</u> Frankfurt horizontal, con el perfil facial en la vertical, la boca debe mantenerse cerrada con los dientes ocluidos.		Mm		Mm		Mm
	ALTURA FACIAL						
9.	Medida desde la raíz de la nariz (nasion) al borde inferior de la mandíbula o mentón en un plano vertical, <u>Instrumento:</u> calibrador, <u>Posición:</u> horizontal Frankfurt, con el perfil facial en la vertical.		Mm		Mm		Mm
10.	Distancia zigomática (amplitud facial) Se mide entre los puntos más laterales de los arcos zigomáticos, localizados por palpación, <u>Instrumento:</u> calibrador, <u>Posición:</u> con la cabeza en posición erecta y los ojos mirando hacia delante.		Cm		Cm		Cm
11.	Índice facial Es la razón de la altura facial entre la distancia bicigomática y proporciona un estimado numérico de la altura facial comparada con la amplitud para comparar la longitud, estrechez o corta amplitud de la cara		Índice		Índice		Índice
	OJOS						
12.	Distancia intracántica Medida desde la comisura interna de un ojo a la del otro, en línea recta evitando la curvatura de la nariz, <u>Instrumento:</u> una regla transparente, <u>Posición:</u> la cabeza debe mantenerse recta.		Cm		Cm		Cm

13.	<u>Distancia extracántica</u> Medida desde la esquina más externa de un ojo a la más externa del otro en una línea recta evitando la curvatura de la cara, <u>Instrumento:</u> regla transparente, <u>Posición:</u> La cabeza debe estar recta, con los ojos abiertos y mirando hacia delante		Cm		Cm		Cm
14.	<u>Distancia interpupilar</u> Medida entre los centros de ambas pupilas, <u>Instrumento:</u> una regla transparente y los ojos mirando hacia delante, <u>Posición:</u> cabeza recta y los ojos mirando al frente.		Cm		Cm		Cm
15.	<u>Longitud de las comisuras palpebrales</u> Medida desde el canto interno al externo del ojo derecho, luego del ojo izquierdo, <u>Instrumento:</u> Una regla graduada transparente, <u>Posición:</u> La cabeza debe mantenerse recta con los ojos abiertos y mirando hacia delante	Ojo D.	Cm		Cm		Cm
		Ojo I.					
16.	<u>Inclinación de la comisura palpebral</u> Se hará una comparación entre dos líneas. Una línea conecta el canto interno y externo del ojo. La segunda línea se define por la horizontal Frankfurt. La inclinación de la comisura palpebral es el ángulo entre las dos líneas, <u>Instrumento:</u> Goniómetro, <u>Posición:</u> Horizontal Frankfurt.	Ojo D.	Grados		Grados		Grados
		Ojo I.					
17.	<u>Protrusión Orbital</u> Una regla transparente es mantenida firmemente contra el margen lateral de la órbita. Se mantiene paralela al eje del globo ocular. El examinador se sitúa en el margen anterior de la córnea a través de la escala calibrada y lee la distancia en mm. <u>Instrumento:</u> Exoftalmómetro Luedde, <u>Posición:</u> Horizontal Frankfurt, con el perfil facial en la vertical.	Ojo D.	Mm		Mm		Mm
		Ojo I.					
18.	<u>Dimensiones de la córnea: Diámetro transverso</u> Medida entre el borde lateral y el medial del iris derecho, que por razones prácticas representa el borde de la córnea, se repite en el ojo izquierdo, <u>Instrumento</u> con una regla transparente, <u>Posición</u> : horizontal Frankfurt.	Ojo D.	Mm		Mm		Mm
		Ojo I.					
OIDOS							
19.	Apéndices	Oído Der.	Si	No	Si	No	Si
		Oído Izq.					
20.	Fístulas	O. D.	Si	No	Si	No	Si

	O. I.						
21.	Huecos	Si	No	Si	No	Si	No
	O. D.						
	O. I.						
22.	Meato auditivo externo estrecho o atrésico	Si	No	Si	No	Si	No
	O. D.						
	O. I.						
23.	Lóbulo del oído unido	Si	No	Si	No	Si	No
	O. D.						
	O. I.						
24.	Longitud del oído medida desde el borde superior del canto externo del hélix al borde más inferior del lóbulo de la oreja, <u>Instrumento:</u> una regla calibrada transparente, <u>Posición:</u> con la cabeza erecta y los ojos mirando hacia adelante	O.D.	Mm		Mm		Mm
		O. I.					
25.	Ancho del oído Medida transversal desde la base anterior del trago, que puede ser palpado desde la región del canal auditivo externo al margen del canto del hélix, en el punto más ancho, <u>Instrumento:</u> con una regla transparente, <u>posición:</u> Cabeza erecta	O. D.	Mm		Mm		Mm
		O. I.					
26.	Protrusión del oído Se mide entre la cara posterior del pabellón de la oreja y el plano mastoides del cráneo.. El cero del transportador es colocado arriba del punto de unión del hélix en el temporal y el lado recto es presionado contra la cabeza del sujeto. La extensión de la Protrusión está indicada por la curva del transportador. <u>Instrumento:</u> Transportador, <u>Posición:</u> La cabeza debe mantenerse erecta con los ojos mirando hacia delante.	O. D.	Grados		Grados		Grados
		O. I.	Grados		Grados		Grados
27.	Posición de las orejas Se traza una línea imaginaria entre el canto externo del ojo y la parte más prominente del occipucio. La unión superior del pabellón deberá estar en o arriba de esta línea, <u>Instrumento:</u> regla transparente flexible, <u>Posición:</u> Cabeza erecta y ojos mirando hacia delante.	Si	No	Si	No	Si	No
	Oreja D.						
	Oreja I.	Si	No	Si	No	Si	No
28.	Rotación de las orejas Es la longitud del eje longitudinal medio de la oreja desde la vertical, colocando el lado más largo de un goniómetro a lo largo de la línea que conecta los dos puntos más remotos del eje medio del oído. El eje vertical se establece entonces de la siguiente forma:	Oreja D.	Grados		Grados		grados

	Se estima imaginando una línea perpendicular a una línea que conecta el canto externo del ojo y el punto más prominente del occipucio. El ángulo de rotación del oído es el que se traza del eje longitudinal medio del oído y el eje vertical. <u>Instrumento:</u> Transportador. <u>Posición:</u> Horizontal Frankfurt, con el perfil facial en la vertical.	Oreja I.	Grados		Grados		Grados
29.	NARIZ La clasificación de Topinard describe siete tipos de ventanas nasales, tres de las cuales son intermedias, Fig. 7.63 (b). El tipo 7 es característico en pacientes con reparación de labio hendido. Mas de la mitad de la población general tiene el tipo 2; un cuarto tiene el tipo 1, los otros tipos son menos frecuentes. La forma de la nariz también puede ser de 10 tipos diferentes. Clasificarla de acuerdo a la figura.	Alas	Tipo	Alas	Tipo	Alas	Tipo
		Alas (b)	Tipo ©	Alas (b)	Tipo ©	Alas (b)	Tipo ©

30.	Longitud nasal Medida de la depresión más profunda de la raíz de la nariz a la concavidad más profunda en la base de la nariz, en un eje vertical. <u>Instrumento:</u> Calibrador. <u>Posición:</u> Horizontal Frankfurt		Mm		Mm		Mm
31.	Longitud de la columna (septum) Se mide la cresta de la columna desde la base de la nariz (subnasion) al punto más anterior de la columna al nivel de la punta de cada ala nasal. <u>Instrumento:</u> Calibrador, <u>Posición:</u> Paciente reclinado con el plano facial medio en vertical.		Mm		Mm		Mm
32.	Protrusión nasal: Se mide desde la punta de la nariz (pronasal) a la concavidad más profunda en la base de la nariz (subnasion) en una línea recta. <u>Instrumento:</u> Calibrador, <u>Posición:</u> Paciente reclinado para que la nariz sea observada desde su parte más inferior.		Mm		Mm		Mm
33.	Distancia interalar (amplitud nasal) Se mide desde el borde más lateral de un ala al borde más lateral de la otra. <u>Instrumento:</u> Calibrador, <u>Posición:</u> paciente reclinado, con el plano de la línea media facial en vertical.		Mm		Mm		Mm
	SURCO NASOGENIANO (Filtrum)						
34.	Presencia de hendidura labial bilateral	Si	No	Si	No	Si	No
35.	Hendidura labial media	Si	No	Si	No	Si	No

36.	<u>Longitud del surco naso geniano</u> Se mide desde la base de la nariz (subnasion) al borde superior bermellón del labio superior en la línea media, <u>Instrumento:</u> Un calibrador o una regla transparente, <u>Posición,</u> Cabeza erecta, con los ojos dirigidos hacia delante, el observador se coloca lateral al paciente para que la cara este de perfil.		Mm		Mm		Mm
	BOCA						
37.	<u>Distancia intercomisural (anchura bucal)</u> Se mide de una comisura a la otra, <u>Instrumento:</u> Calibrador, <u>Posición:</u> Cabeza erecta, ojos mirando hacia el frente y la caba cerrada en una posición neutral.		Mm		Mm		Mm
	PALADAR						
38.	<u>Hendidura del paladar anterior</u>	Si	No	Si	No	Si	No
39.	<u>Hendidura del paladar anterior y posterior</u>	Si	No	Si	No	Si	No
40.	<u>Hendidura del paladar posterior</u>	Si	No	Si	No	Si	No
41.	<u>Altura del paladar:</u> Mide la distancia más corta entre la línea media de el cruce del paladar blando y duro y el plano establecido por otros puntos de referencia como el trazado en la longitud del paladar y el ancho de la misma, <u>Instrumento:</u> Aparato especial para medir el paladar. Se sugiere que cuando el máximo de altura del paladar es mayor que dos veces la altura de los dientes, debe considerarse como anormal.		Mm		Mm		Mm
42.	<u>Ancho del paladar:</u> Se mide la distancia entre el primer molar permanente del maxilar del lado derecho y el primer molar del lado izquierdo en la línea cervical lingual.		Mm		Mm		Mm

b. ESCALA WALDROP MODIFICADA POR GOURION ET AL 2000

ESCALA DE ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS MENORES

Gourion et al, L Encephale 2001; XXVII: 143-147

W= Preguntas de la escala Waldrop (1968).

CARA

- 1) Cabellos finos y **eléctricos** (WI)
 0. = No
 1. = Finos
 2. = Muy finos
- 2) Remolinos de la implantación del cabello
 0. = Un solo remolino
 1. = Sin remolino o 2 remolinos, un remolino grande (radio > 2.5 cm)
- 3) Base de la nariz anormalmente grande
 0. = No
 1. = Sí
- 4) Cejas
 0. = No fusionadas
 1. = Fusionadas
- 5) Frente abombada
 0. = No
 1. = Sí
- 6) Narinas invertidas
 0. = No
 1. = Sí
- 7) Micrognatia
 0. = No
 1. = Sí
- 8) Asimetría importante del rostro
 0. = No
 1. = Sí

OJOS

- 9) Epicanto
 0. = No cubierto
 1. = Parcialmente cubierto
 2. = Orificio del lagrimal completamente cubierto
- 10) Telecanto
 0. = No
 1. = Sí
- 11) Heterocromía
 0. = No
 1. = Sí
- 12) Ptosis
 0. = No
 1. = Sí

- 13) Coloboma
0. = No
1. = Sí

OREJAS

- 14) Implantación de la base de las orejas (W6)
0. = No
1. = Sí
- 15) Lóbulos adherentes (W7)
0. = Lóbulo normal
1. = Lóbulo parcialmente adherido
2. = Lóbulo completamente adherido o ausencia de lóbulo
- 16) Orejas malformadas (W8): Lóbulo doblado, lóbulo con muesca, lóbulo bífido, oreja en forma de caracol, adhesión de hélix a la cabeza, hélix hiperplástico, hélix hipoplástico).
0. = No
1. = Sí
- 17) Orejas asimétricas (W9)
0. = No
1. = Sí
- 18) Orejas blandas, fácilmente doblables (W10)
0. = No
1. = Sí
- 19) Papila cutánea sobre el lóbulo
0. = No
1. = Sí

BOCA

- 20) El paladar (W11)
0. = Normal
1. = Estrecho y plano
- 21) Lengua bífida (W12)
0. = No
1. = Sí
- 22) Lengua con papilas hipertrofiadas
0. = No
1. = Sí
- 23) Hendidura labial (micro-hendidura)
0. = No
1. = Sí
- 24) Úvula hendida (partida)
0. = No
1. = Sí
- 25) Labio superior fino
0. = No
1. = Sí

MANOS

- 26) Clinodactilia (W14)
0. = No
1. = Encurvamiento moderado

2. = Encurvamiento importante
- 27) Pliegue transversal palmar único (W15)
0. = No
1. = Sí
- 28) Dedo (s) anormalmente corto (s)
0. = No
1. = Sí
- 29) Dedos afilados
0. = No
1. = Sí
- 30) Traslape de los dedos
0. = No
1. = Sí
- 31) Uñas pequeñas
0. = No
1. = Sí
- 32) Uñas hiperconvexas
0. = No
1. = Sí
- 33) Manos asimétricas
0. = No
1. = Sí

PIES

- 34) Tercer ortejo más largo que el segundo (W16)
0. = No
1. = Del mismo tamaño
2. = Más largo
- 35) Sindactilia (Entre el segundo y tercer ortejo (W17)
0. = No
1. = Sí
- 36) Gran espacio entre el primer y segundo ortejo (18)
0. = No
1. = Sí
- 37) Traslape de los ortejos
0. = No
1. = Sí
- 38) Un ortejo es anormalmente corto
0. = No
1. = Sí
- 39) Sillón profundo entre el primero y el segundo ortejo o fisuras sobre la planta del pie
0. = No
1. = Sí
- 40) Uñas hiperconvexas
0. = No
1. = Sí
- 41) Pies asimétricos
0. = No
1. = Sí

BUSQUEDA DE ANORMALIDADES FISICAS MENORES ENTRE DOS HERMANOS CON

ESQUIZOFRENIA Y UN HERMANO SANO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. **Propósito:** Le pedimos tomar parte en un estudio de investigación médica para encontrar la relación que existe entre algunas características físicas (tamaño de la cabeza, forma de los dedos, características de la cara y cráneo). La investigación nos ha indicado que las alteraciones en el neurodesarrollo son un factor en el origen de la esquizofrenia (esto sucede durante la formación del ser humano en el vientre de la madre). Si se encuentra que existen ciertas características físicas que están relacionadas con la esquizofrenia, será posible hallar mejores recursos de prevención y tratamiento para este padecimiento. El estar en este estudio no afectará o modificará su tratamiento médico de ninguna forma.
2. **Procedimientos y duración:** Los procedimientos que se realicen tendrán tan sólo propósitos de investigación. Si acepta participar en este estudio, se le pedirá que complete los siguientes procedimientos de investigación:
 - Será entrevistado sobre problemas de salud mental o médicos que ha tenido y sobre problemas de salud mental en miembros de su familia. Esta entrevista tomará aproximadamente 2-3 horas.
 - Se le invitará a que le pregunte a un hermano si desea que lo contactemos para el estudio. En caso afirmativo, los invitaremos a participar y a completar algunos de los procedimientos de investigación.
 - Exploración física

Estos procedimientos pueden ser completados en una visita.

Los datos proporcionados como su nombre, dirección, fecha de nacimiento, etc., y el examen físico realizado se anotarán en hojas preparadas para tal fin y su manejo será completamente confidencial.

Los científicos que tengan acceso a estos datos podrían obtener un beneficio científico y académico. No existen planes para dar compensación alguna a usted o a sus hermanos a partir de estos estudios.

3. **Riesgos e incomodidades:** Los riesgos de participar en este estudio incluyen el inconveniente de la entrevista y revelar información personal. Otro riesgo es que los miembros de la familia tuvieran conocimiento acerca de información confidencial acerca de sus familiares discutiendo el estudio entre la familia. Nos gustaría asegurarle que las entrevistas serán conducidas de forma privada y que la información que nos proporcione no será compartida con otros miembros de la familia. Las entrevistas serán realizadas por personas con entrenamiento en salud mental en psiquiatría, los cuales están entrenados para proteger la confidencialidad y para evitar inconvenientes o factores de incomodidad.

Esta información puede ser usada para negar seguros o empleo a personas con alto riesgo a desarrollar ciertas enfermedades. En la actualidad no existen pruebas físicas antropométricas o de ADN en los registros médicos que puedan ser utilizadas para identificar a los sujetos que participan en este estudio. Todos los científicos que trabajan con estas características físicas tendrán prohibido el tratar de identificar a cualquiera de los sujetos y se les permitirá usar los expedientes solo para estudiar las causas de la esquizofrenia y trastornos relacionados. Estos pasos hacen improbable que cualquier sujeto de este estudio sea identificado por medio de la información de sus datos clínicos. Si algo es descubierto que pueda ponerlo en peligro a usted, a su familia o a otros, se discutirá con usted si es posible, o se buscará ayuda.

4. **Beneficios potenciales:** La participación en este estudio no le traerá beneficios personales. Es posible que este estudio nos lleve a un mayor conocimiento acerca de las causas de la esquizofrenia. No se les

proporcionará a los participantes de este estudio ninguna información concerniente a los resultados. No le garantizamos que obtenga algún beneficio por participar en este estudio.

5. **Derecho a retirarse del estudio:** La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede rehusarse a estar en el estudio o retirarse en cualquier momento. Si decide no tomar parte o retirarse, esto no afectará su futuro cuidado médico en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, Adolfo Nieto, José Sáyo, La Salud o Samuel Ramírez Moreno. Si usted le pide al Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo, al Dr. Humberto Nicolini o al Dr. Rogelio Apiquián que destruya cualquiera de sus datos proporcionados por usted o su examen físico, esto tendrá que hacerse. Nosotros le informaremos acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación que pueda estar relacionado con su deseo de seguir formando parte del estudio.
6. **En caso de lesión:** Debido al tipo de estudio no se prevé que usted pueda salir lesionado, pero si así fuera, se le brindará cuidado médico. Usted será responsable de los costos. No tenemos permitido darle dinero en caso de que sea lesionado.
7. **Confidencialidad:** Su identidad permanecerá confidencial. Si surgen publicaciones o presentaciones de los resultados de este proyecto, su identidad permanecerá confidencial. La información de identificación será asegurada en la oficina del proyecto y tan sólo el Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo, el Dr. Humberto Nicolini o el Dr. Rogelio Apiquián tendrán acceso a ella. Esto significa que su nombre, dirección, fecha de nacimiento o cualquier otra información que pueda identificarlo por su nombre no será brindada a otra persona sin su consentimiento por escrito. Ninguna de la información de este estudio aparecerá en sus registros médicos y no se brindará a otras instituciones. La clave que relaciona su código con la información de su identidad será asegurada en la oficina de investigación de este lugar.

Si tiene alguna pregunta, siéntase libre de hacerla. Si más tarde tiene preguntas adicionales o desea informar acerca de un problema médico que pueda estar relacionado con este estudio, el Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo, el Dr. Humberto Nicolini o el Dr. Rogelio Apiquián pueden ser localizados en el teléfono 56-55-28-11 en horas de trabajo, por favor llame al 56 66 44 66 con el Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo, 56 29 98 00 clave 17662 para el Dr. Humberto Nicolini y clave 106043 para el Dr. Rogelio Apiquián, y deje su nombre y teléfono para que ellos se comuniquen con usted.

También puede contactarlos vía e-mail:

Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo
Dr. Humberto Nicolini
Dr. Rogelio Apiquián

fambrosiog@hotmail.com
nicolini@imp.edu.mx
apiquian@imp.edu.mx

Se le proporcionará una copia firmada de esta forma para que la guarde.

SU FIRMA INDICA QUE USTED HA DECIDIDO FORMAR PARTE DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN Y QUE HA LEIDO Y COMPRENDIDO LA INFORMACIÓN ANTERIOR Y QUE SE LE HA EXPLICADO.

Firma del Sujeto

Firma del Testigo

Firma del Investigador

Fecha

c. TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 3.- Distribución de sexo por grupo y diagnóstico

SEXO				
	Esquizofrénico 1 (N=45)	Esquizofrénico 2 (N=45)	Hermano no afectado (N=45)	Total
FEMENINO	21	24	24	69
MASCULINO	24	21	21	66
Total	45	45	45	135

Tabla 4.- Promedio de edad en pacientes con esquizofrenia y en los hermanos no afectados

EDAD		
	Esquizofrenia (N=90)	No afectados (N=45)
PROMEDIO	37.2	38.2
MINIMO	18	23
MAXIMO	63	56
D.E.	9.4	8.1

Tabla 5.- Número de años de estudio en los esquizofrénicos y no afectados

ESCOLARIDAD EN AÑOS			
	Esquizofrénico 1 (N=45)	Esquizofrénico 2 (N=45)	No afectado (N=45)
PROMEDIO	9.7	9.9	10.9
DESV. ESTANDAR	3.5	3.6	3.9

Tabla 6.- Número de hospitalizaciones promedio que han presentado los pacientes al momento del estudio

NÚMERO DE HOSPITALIZACIONES EN LA VIDA		
	Esquizofrénico 1 (N=45)	Esquizofrénico 2 (N=45)
PROMEDIO	4	1.7
DESV. ESTÁNDAR	3.4	1.6

Tabla 7.- Promedio del MINI MENTAL: Escala de 35 puntos

MINI MENTAL			
	Esquizofrénico 1 (N=45)	Esquizofrénico 2 (N=45)	No afectado (N=45)
PROMEDIO	26.56	28.8	31.44
DESV. ESTÁNDAR	5.615	4.746	4.251

Tabla 8.- Tipo de Esquizofrenia de acuerdo a la clasificación de la OMS (CIE-X), frecuencia y porcentaje

DIAGNÓSTICO	Frecuencia (Porcentaje %)
PARANOIDE	75 (83.3)
INDIFERENCIADA	2 (2.2)
RESIDUAL	5 (5.6)
SIMPLE	3 (3.3)
OTRAS	5 (5.6)
Total	N = 90 (100)

Tabla 9.- Religión profesada por esquizofrénicos y hermanos no afectados (porcentaje).

	RELIGION	
	Esquizofrenia (N=90)	No afectados (N=45)
	%	%
CATÓLICA	84.5	91.2
PROTESTANTE	4.4	2.2
JUDÍA	1.1	2.2
NINGUNA	3.3	2.2
OTRA	6.7	2.2
Total	100	100

Tabla 10.- Estado civil, dividido sólo en pareja y sin pareja (porcentaje)

	ESTADO CIVIL		
	Esquizofrénico 1 (N=45)	Esquizofrénico 2 (N=45)	No afectado (N=45)
SIN PAREJA	36 (80%)	38 (84.4%)	23 (51.1%)
CON PAREJA	9 (20%)	7 (15.6%)	22 (48.9%)
χ^2	P < 0.001		

Tabla 11.- Situación laboral dividida solo con trabajo o sin trabajo actual, frecuencia y porcentaje.

	SITUACION LABORAL		
	Esquizofrénico 1	Esquizofrénico 2	No afectado
SIN TRABAJO	27 (60%)	23 (51.1%)	11 (24.4%)
CON TRABAJO	18 (40%)	22 (48.9%)	34 (75.6%)
	45 (100%)	45 (100%)	45 (100%)
χ^2	P < 0.002		

Tabla 12.- Frecuencia de dependencia/ independencia de los sujetos en el estudio

CON QUIEN CONVIVE		
	Esquizofrenia (n) (%)	No afectados (n) (%)
SOLO	3 (3.3%)	0 (0%)
CON PAREJA PERO NO LEGALMENTE CASADOS	1 (1.1%)	1 (2.2%)
EN EL PROPIO HOGAR CON ESPOSA E HIJOS	6 (6.7%)	25 (55.6%)
EN CASA DE LOS PADRES O DE LOS HIJOS	58 (64.5%)	12 (26.7%)
CON HERMANOS U OTROS PARIENTES LEJANOS	18 (20%)	6 (13.3%)
COMPARTIENDO CASA CON PARIENTES O AMIGOS	1 (1.1%)	0 (0%)
HOGAR DE TRATAMIENTO TRANSITORIO	2 (2.2%)	0 (0%)
OTRO	1 (1.1%)	1 (2.2%)
Significancia (X²)	df=7	p<0.0001

Se observa que los pacientes con esquizofrenia tienden a vivir con los padres o con sus parientes más cercanos (64.5%), en cambio los hermanos no afectados conviven con su pareja y sus hijos en mayor medida (55.6%).

Tabla 13.- Análisis estadístico de las concordancias y discordancias de la presencia de anomalías físicas menores comparando a los pacientes con esquizofrenia con sus hermanos no afectados por el padecimiento.

FOLIO	AFM	CS	SS	DIS	CONCORDANCIA CS	CONCORDANCIA SS	CONCORDANCIA	DISCORDANCIA
5	ANORMALIDADES DEL PALADAR	23	16	51	25.56%	17.78%	43.33%	56.67%
10	HIPERCONVEXIDAD DE LAS UÑAS (MANOS)	20	21	49	22.22%	23.33%	45.56%	54.44%
3	OREJAS ASIMÉTRICAS	11	30	49	12.22%	33.33%	45.56%	54.44%
11	MANOS ASIMÉTRICAS	8	35	47	8.89%	38.89%	47.78%	52.22%
2	ASIMETRIA FACIAL	3	42	45	3.33%	46.67%	50.00%	50.00%
13	SILLON PLANTA DEL PIE	28	20	42	31.11%	22.22%	53.33%	46.67%
1	REMOLINOS DEL CABELLO (0 Ó 2)	26	23	41	28.89%	25.56%	54.44%	45.56%
15	PIES ASIMETRICOS	2	47	41	2.22%	52.22%	54.44%	45.56%
7	LABIO SUPERIOR FINO	33	20	37	36.67%	22.22%	58.89%	41.11%
4	OREJAS FÁCILMENTE DOBLABLES	25	31	34	27.78%	34.44%	62.22%	37.78%
6	PAPILAS HIPERTROFICAS EN LA LENGUA	3	53	34	3.33%	58.89%	62.22%	37.78%
8	CLINODACTILIA	59	1	30	65.56%	1.11%	66.67%	33.33%
14	HIPERCONVEXIDAD DE LAS UÑAS (PIES)	6	59	25	6.67%	65.56%	72.22%	27.78%

*AFM: Anomalía Física Menor

**CS: Con el Síntoma (anomalía física menor)

***SS: Sin el Síntoma (anomalía física menor)

La mayor concordancia de anomalía física menor entre los hermanos con esquizofrenia vs hermano no afectado fue la Clinodactilia con un 65.56%.

La mayor discordancia de anomalía física estuvo en el paladar 56.67%, seguida de la hiperconvexidad de las uñas de las manos 54.44%, orejas asimétricas 54.44%, manos asimétricas 52.22%, y la asimetría facial 50%, entre otras,

Tabla 14.- Análisis de concordancia de la presencia de anomalías físicas menores comparando a los dos grupos de pacientes con esquizofrenia.

FOLIO	AFM	CS	SS	DIS	CONCORDANCIA CS	CONCORDANCIA SS	CONCORDANCIA	DISCORDANCIA
8	CLINODACTILIA	39	0	6	86.67%	0.00%	86.67%	13.33%
5	ANORMALIDADES DEL PALADAR	29	3	13	64.44%	6.67%	71.11%	28.89%
7	LABIO SUPERIOR FINO	26	8	11	57.78%	17.78%	75.56%	24.44%
4	OREJAS FÁCILMENTE DOBLABLES	22	9	14	48.89%	20.00%	68.89%	31.11%
13	SILLON PLANTA DEL PIE	22	7	16	48.89%	15.56%	64.44%	35.56%
3	OREJAS ASIMÉTRICAS	19	11	15	42.22%	24.44%	66.67%	33.33%
10	HIPERCONVEXIDAD DE LAS UÑAS (MANOS)	19	3	23	42.22%	6.67%	48.89%	51.11%
1	REMOLINOS DEL CABELLO (0 Ó 2)	14	8	23	31.11%	17.78%	48.89%	51.11%
11	MANOS ASIMÉTRICAS	14	10	21	31.11%	22.22%	53.33%	46.67%
2	ASIMETRIA FACIAL	12	14	19	26.67%	31.11%	57.78%	42.22%
15	PIES ASIMETRICOS	9	15	21	20.00%	33.33%	53.33%	46.67%
6	PAPILAS HIPERTROFIADAS EN LA LENGUA	7	22	16	15.56%	48.89%	64.44%	35.56%

*AFM: Anomalía Física Menor

**CS: Con el Síntoma (anomalía física menor)

***SS: Sin el Síntoma (anomalía física menor)

La mayor concordancia de anomalías físicas menores entre los dos grupos de hermanos con esquizofrenia fueron la clinodactilia, las anomalías del paladar, el labio superior fino, las orejas fácilmente doblables y la presencia de sillón o fisuras en la planta del pie entre otras.

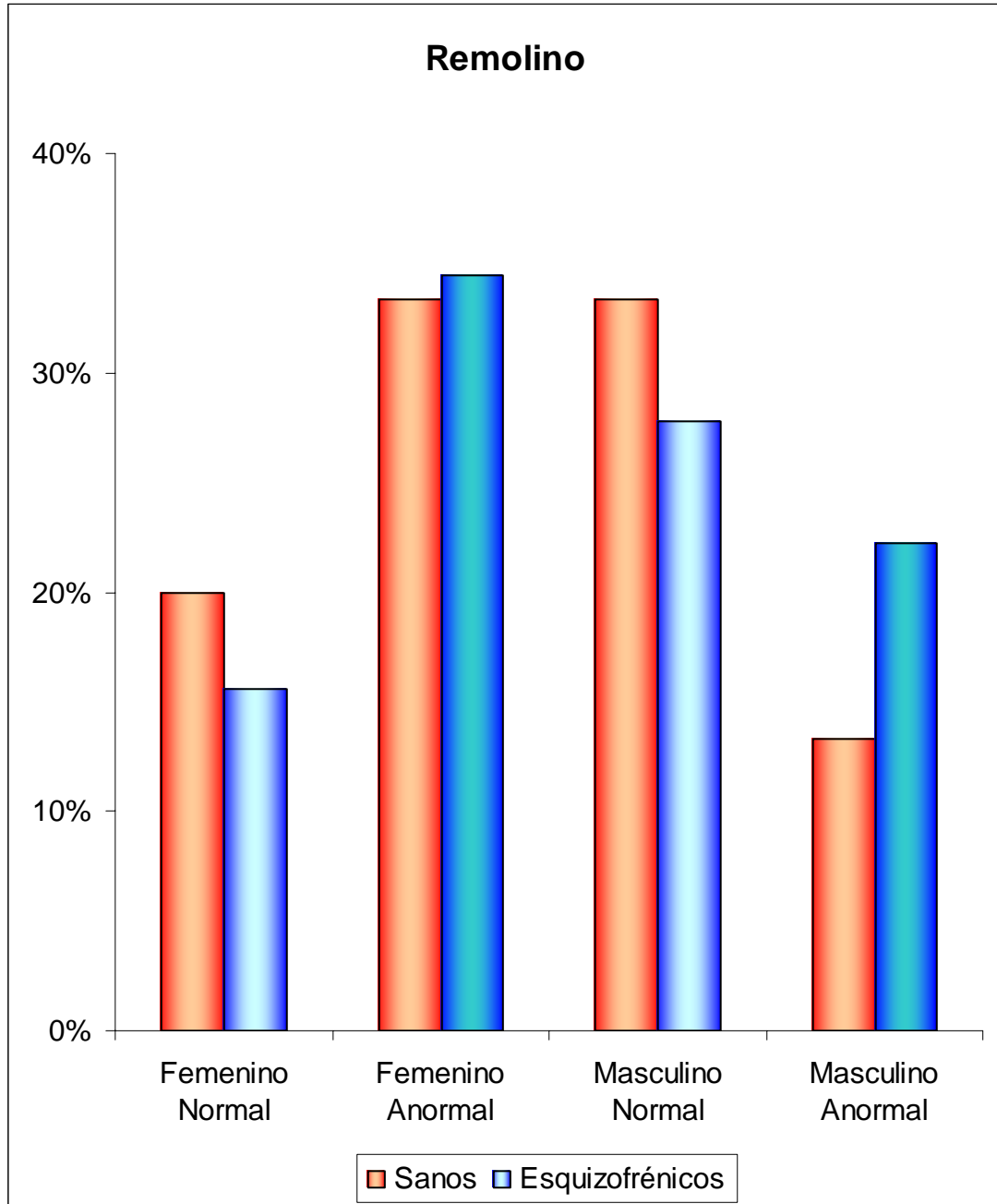
Tabla 15.- Regresión Logística de las variables significativas de la Escala Waldrop de las normalidades Físicas Menores entre hermanos con Esquizofrenia.

VARIABLES EN LA ECUACIÓN	valor de β	Error Estándar	χ^2 Wald	G.L.	Valor de p	Exp(β)	I.C. al 95.0% de EXP(β)
Pies asimétricos	3.60	1.10	10.73	1	0.00	36.63	4.25 316.01
Anormalidades del paladar	2.70	0.74	13.45	1	0.00	14.94	3.52 63.38
Orejas fácilmente doblables	2.26	0.75	8.94	1	0.00	9.54	2.18 41.88
Uñas hiperconvexas de las manos	2.06	0.73	7.88	1	0.01	7.86	1.86 33.18
Asimetría facial	2.06	0.94	4.80	1	0.03	7.81	1.24 49.17
Labio superior fino	2.04	0.79	6.62	1	0.01	7.70	1.63 36.51
Lengua con papilas hipertrofiadas	1.71	0.87	3.88	1	0.05	5.52	1.01 30.19
Manos asimétricas	1.76	0.90	3.81	1	0.05	5.82	0.99 34.11
Clinodactilia	2.03	1.09	3.47	1	0.06	7.59	0.90 63.98

El riesgo relativo (exponente de β), nos indica que los pies asimétricos, las anomalías del paladar y las orejas fácilmente doblables, uñas hiperconvexas de las manos, asimetría facial, labio superior fino y lengua con papilas hipertrofiadas son las alteraciones físicas menores que dan mayor riesgo para Esquizofrenia (aplicando X^2 de Wald).

Gráfica 1.- REMOLINOS EN EL CABELLO

Grupo	Sexo	Remolino	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	Normal	9	20 %
		Anormal	15	33 %
	Masculino	Normal	15	33 %
		Anormal	6	13 %
ESQUIZOFRÉNIA	Femenino	Normal	14	16 %
		Anormal	31	34 %
	Masculino	Normal	25	28 %
		Anormal	20	22 %



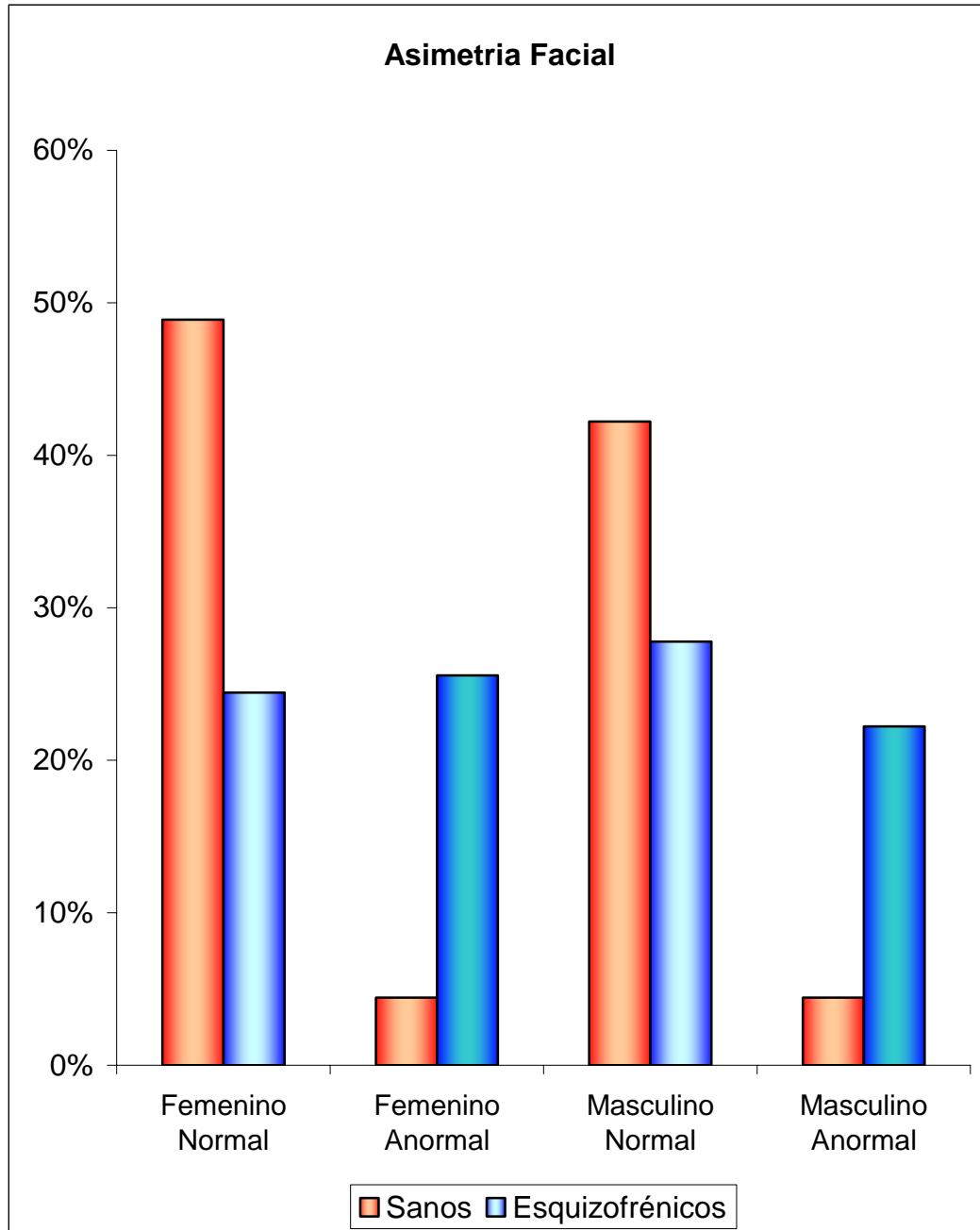
⊙ Normal = un solo remolino

● Anormal= Sin remolino o con dos remolinos o un remolino grande

Los pacientes con esquizofrenia y con anomalías en los remolinos en el cabello, tienen mayor proporción de esta anomalía que su contraparte no afectada, sobre todo sin son del sexo femenino [$X^2=11.66$, $df(4)$, $p<0.02$].

Gráfica 2.- PRESENCIA DE ASIMETRÍA FACIAL

Grupo	Sexo	Asimetría Facial	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	22	49 %
		Presente	2	4 %
	Masculino	No	19	42 %
		Presente	2	4 %
ESQUIZOFRÉNIA	Femenino	No	22	24 %
		Presente	23	26 %
	Masculino	No	25	28 %
		Presente	20	22 %

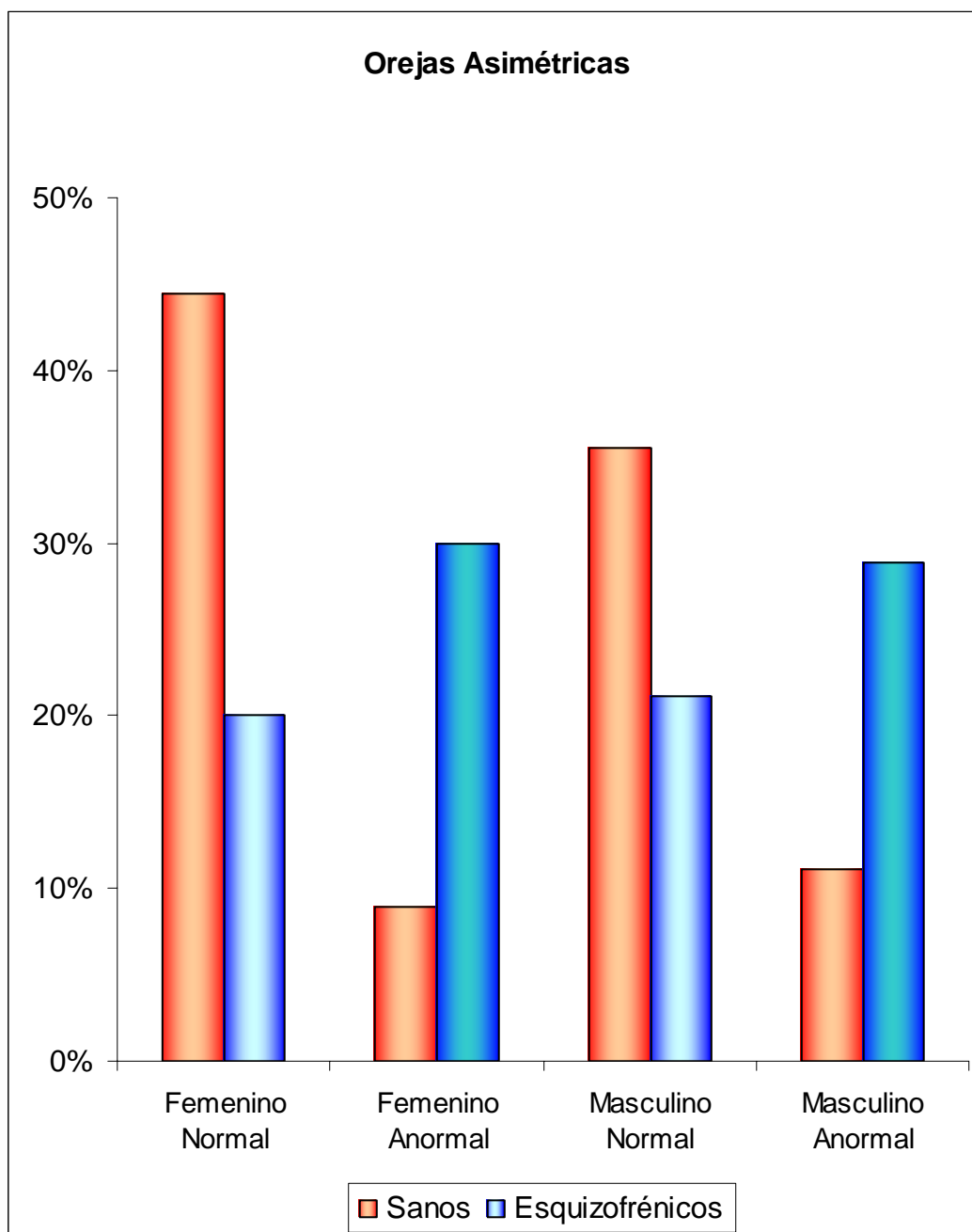


⊙ Normal = Considerando el plano sagital, en su vista frontal se observa la simetría de la hemicara derecha con la izquierda
 ● Anormal= Con asimetría observable a simple vista de ambas hemicaras.

La asimetría facial se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con esquizofrenia en ambos sexos [$X^2=20.55$, $df(4)$, $p<0.001$].

Gráfica 3.- PRESENCIA DE OREJAS ASIMÉTRICAS

Grupo	Sexo	Orejas Asimétricas	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	Ausente	20	44 %
		Presente	4	9 %
	Masculino	Ausente	16	36 %
		Presente	5	11 %
ESQUIZOFRÉNIA	Femenino	Ausente	18	20 %
		Presente	27	30 %
	Masculino	Ausente	19	21 %
		Presente	26	29 %



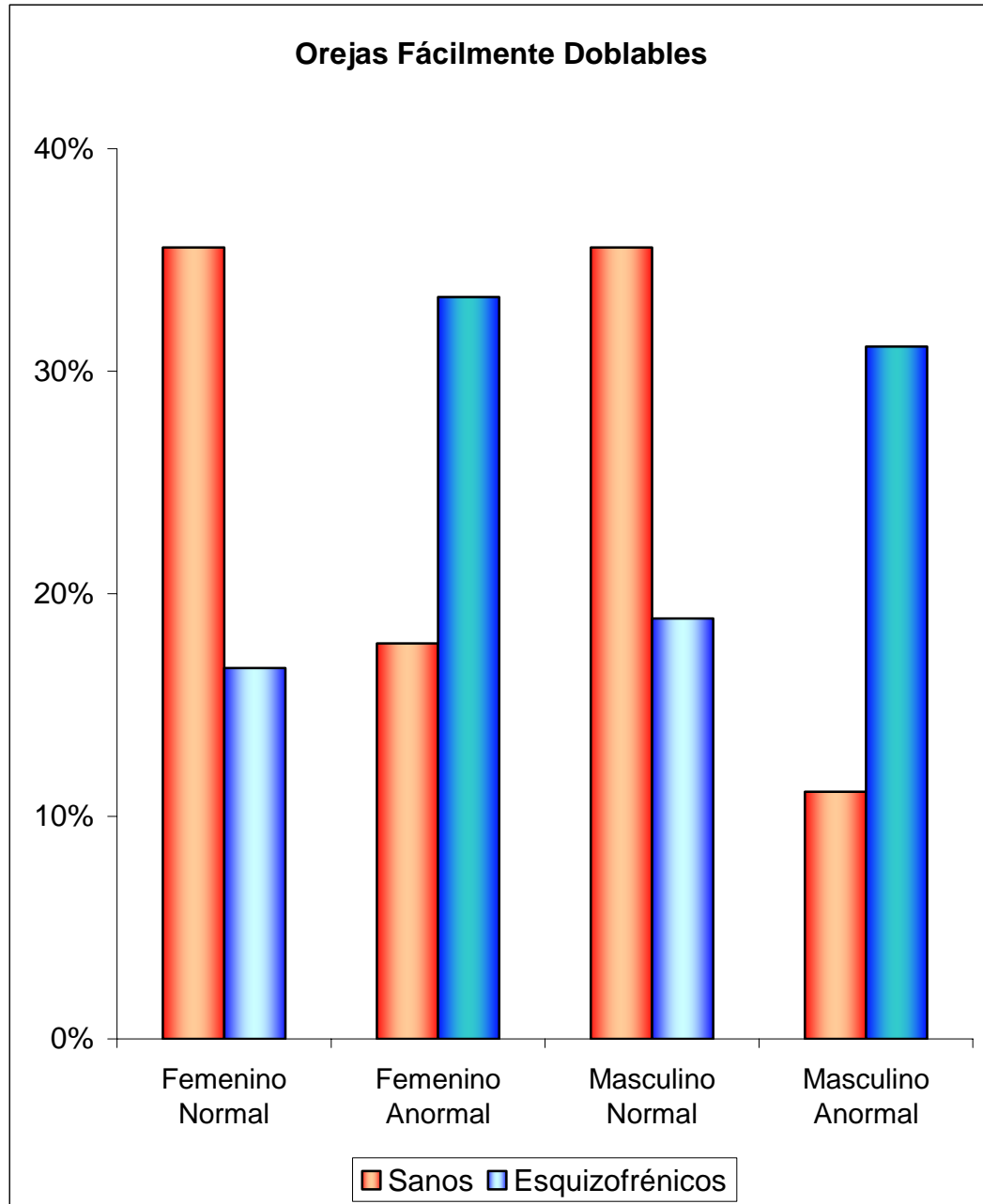
⊙ Normal = Ausencia de asimetría de las orejas

● Anormal= Presencia de asimetría de las orejas, observable a simple vista.

Las orejas asimétricas se dan en individuos con esquizofrenia en mayor proporción que en los individuos sanos [$X^2=18.83$, $df(4)$, $p<0.001$].

Gráfica 4.- OREJAS FÁCILMENTE DOBLABLES

Grupo	Sexo	Orejas Fácilmente Doblables	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	16	36 %
		Presente	8	18 %
	Masculino	No	16	36 %
		Presente	5	11 %
ESQUIZOFRENIA	Femenino	No	15	17 %
	Masculino	No	17	19 %



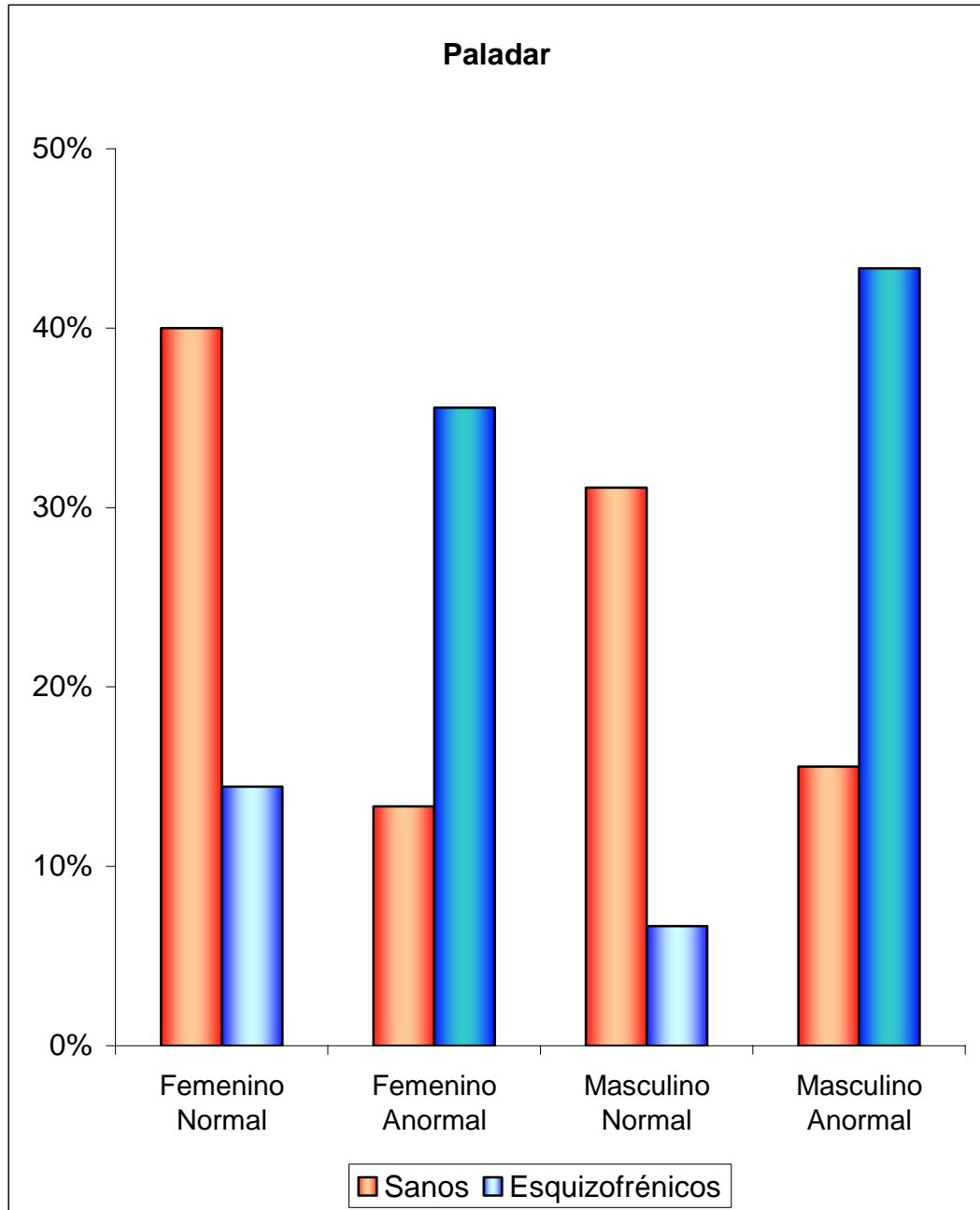
⊙ Normal = Orejas que ofrecen resistencia normal a ser dobladas.

⊙ Anormal= Orejas que se doblan fácilmente al tener cartílagos muy flexibles.

Tanto en masculinos como en femeninos con esquizofrenia, la proporción de orejas fácilmente doblables es mayor [$X^2=15.73$, $df(4)$, $p<0.003$].

Gráfica 5.- ANORMALIDADES DEL PALADAR

Grupo	Sexo	Paladar	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	Normal	18	40 %
		Anormal	6	13 %
	Masculino	Normal	14	31 %
		Anormal	7	16 %
CON ESQUIZOFRENIA	Femenino	Normal	13	14 %
		Anormal	32	24 %
	Masculino	Normal	6	7%
		Anormal	39	43%



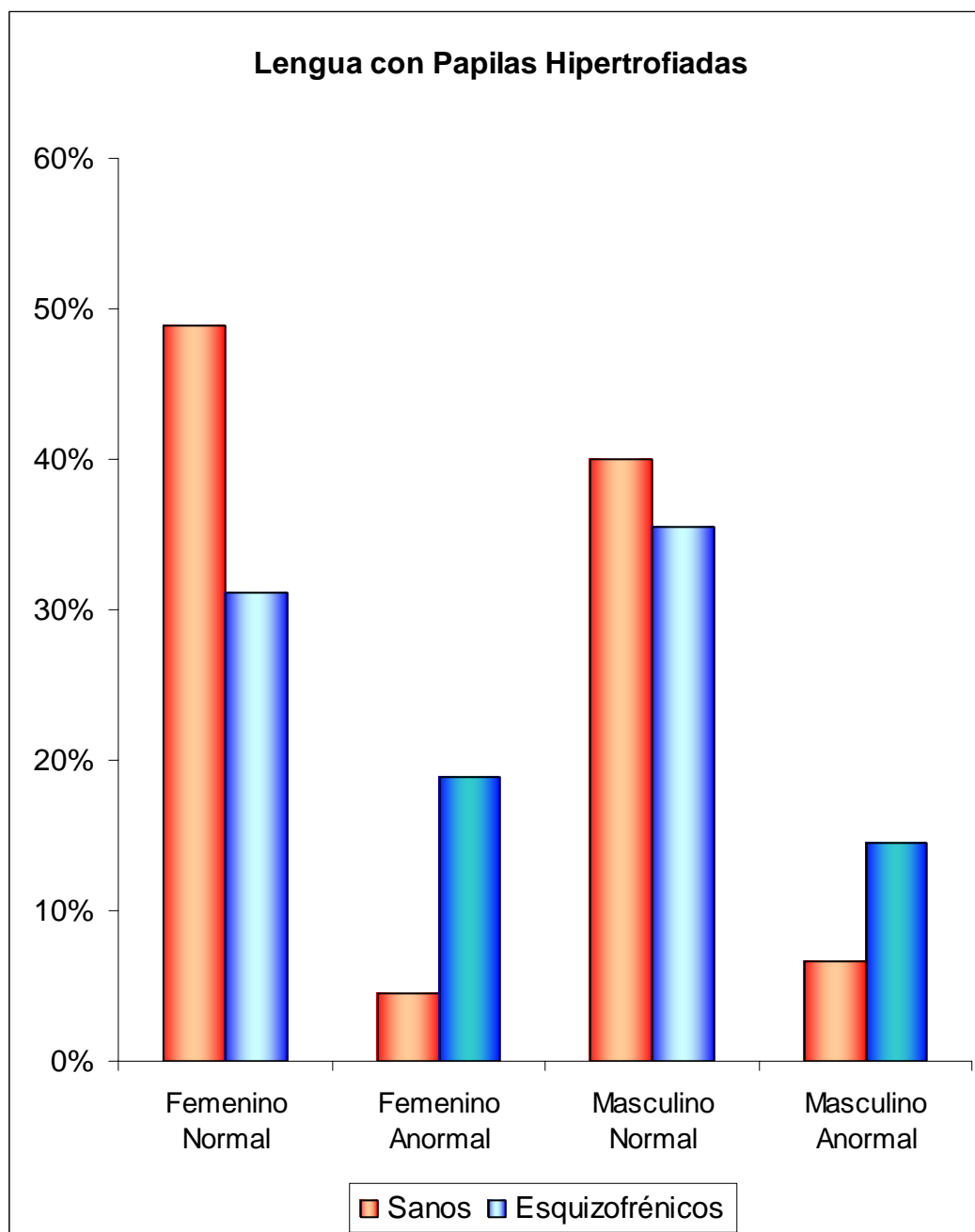
⊙ Normal = Concavidad normal comparada con la distancia entre los incisivos superiores y la altura del paladar.

● Anormal= Paladar estrecho y plano u ojival y profundo.

La anormalidad del paladar se presenta con mayor frecuencia en el paciente con esquizofrenia tanto del sexo femenino como en el masculino [$X^2=37.43$, $df(7)$, $p<0.0001$].

Gráfica 6.- PRESENCIA DE PAPILAS HIPERTRÓFICAS EN LA LENGUA

Grupo	Sexo	Papilas hipertróficas	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	22	49 %
		Presente	2	4 %
	Masculino	No	18	40 %
		Presente	3	7 %
ESQUIZOFRENIA	Femenino	No	28	31 %
		Presente	17	19 %
	Masculino	No	32	36 %
		Presente	13	14 %

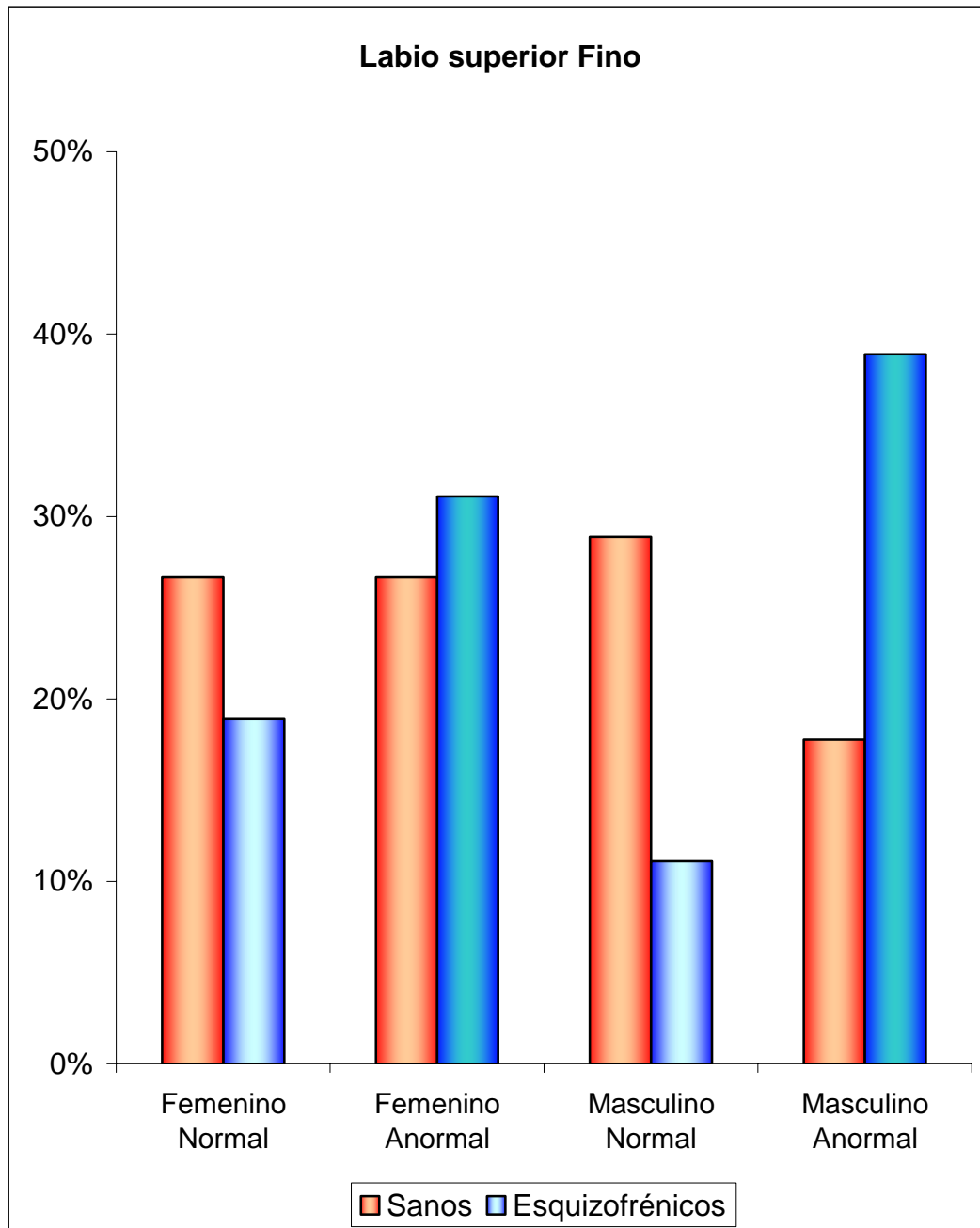


☉ Normal = Lengua con presencia de papilas normales.
 ● Anormal= Lengua con presencia de papilas hipertrofiadas

La lengua con papilas hipertrofiadas tiene baja frecuencia, pero esta es mayor en individuos con esquizofrenia de ambos sexos [$X^2=9.01.43$, $df(4)$, $p<0.06$].

Gráfica 7.- LABIO SUPERIOR FINO

Grupo	Sexo	Labio Superior Fino	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	12	27 %
		Presente	12	27 %
	Masculino	No	13	29 %
		Presente	8	18 %
ESQUIZOFRENIA	Femenino	No	17	19 %
		Presente	28	31 %
	Masculino	No	10	11 %
		Presente	35	39 %



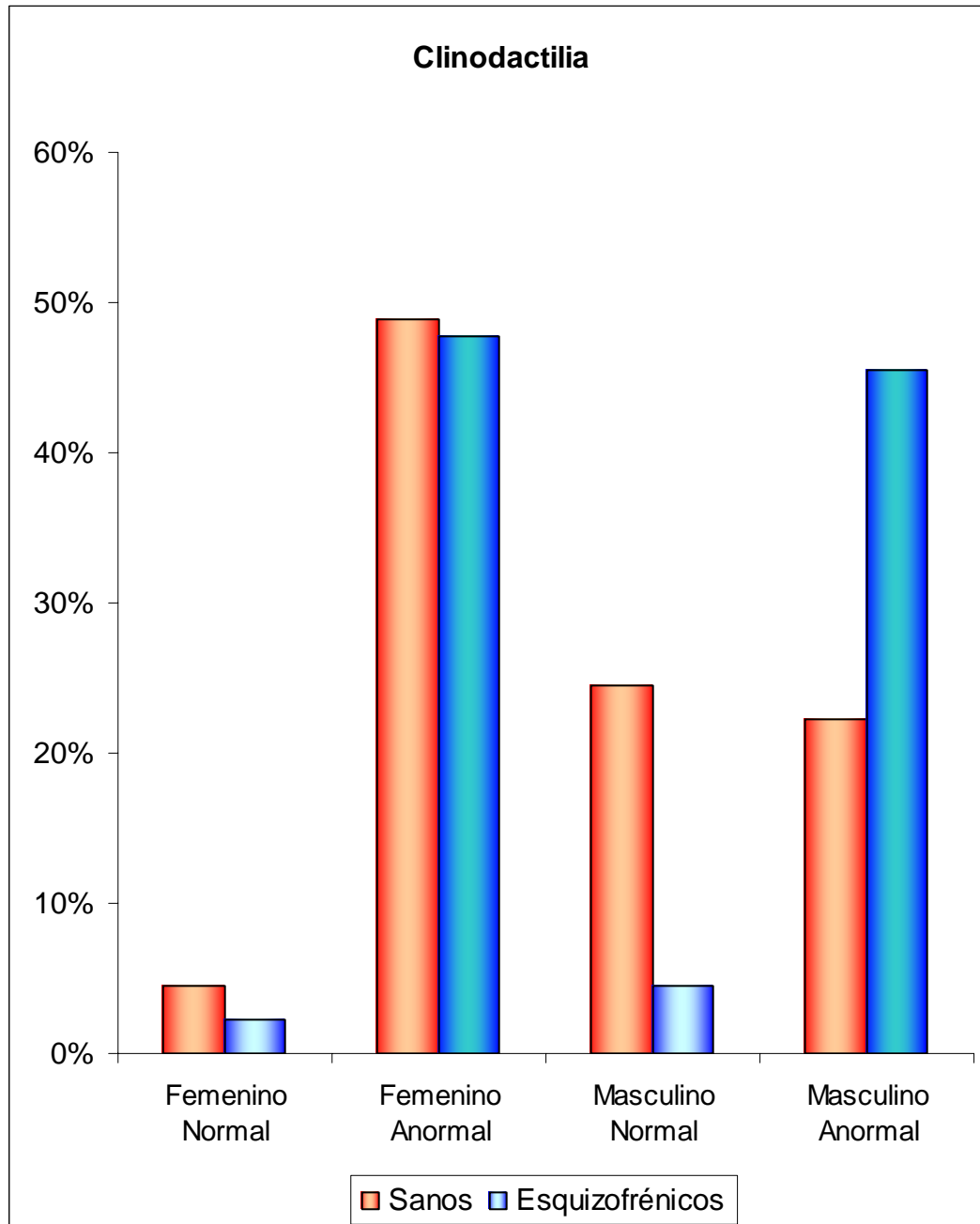
⊙ Normal = Labio superior con grosor igual al estándar.

● Anormal= Labio superior delgado.

El labio superior fino se observa con mayor frecuencia en individuos con esquizofrenia, más en esquizofrénicos [$X^2=11.33$, $df(4)$, $p<0.02$].

Gráfica 8.- CURVATURAS DE LOS DEDOS DE LAS MANOS (CLINODACTILIA)

Grupo	Sexo	Clinodactilia	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	2	4 %
		Presente	22	49 %
	Masculino	No	11	24 %
		Presente	10	22 %
ESQUIZOFRENIA	Femenino	No	2	2 %
		Presente	43	48 %
	Masculino	No	4	4 %
		Presente	41	46 %



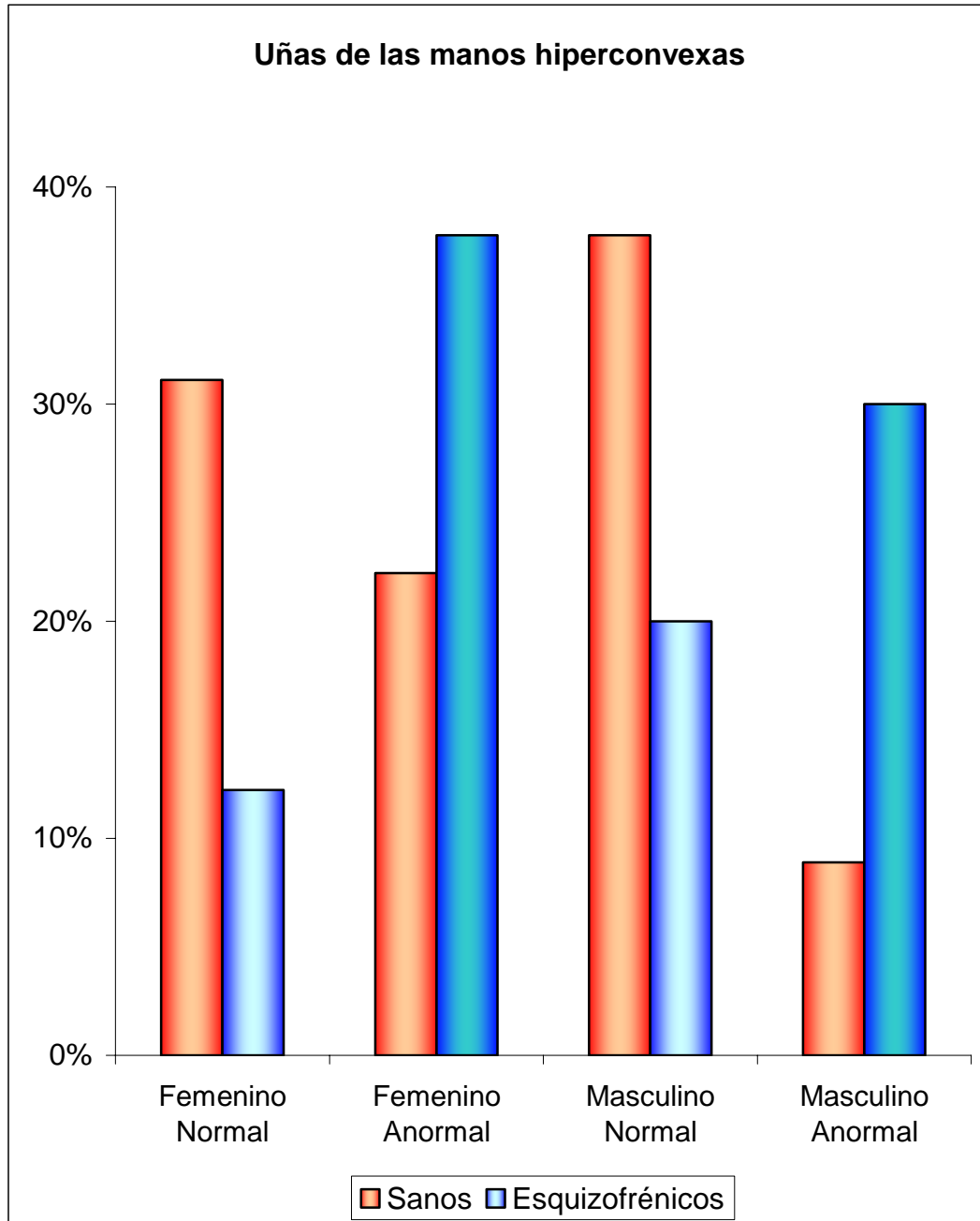
☺ Normal = Dedos de las manos sin presencia de curvaturas.

☹ Anormal=Encurvamiento moderado o importante

La clinodactilia se observa en pacientes con esquizofrenia, pero con mayor frecuencia en el sexo masculino, ya que en el sexo femenino las hermanas no afectadas también la presentan [$X^2=32.05$, $df(7)$, $p<0.0001$].

Gráfica 9.- UÑAS DE LAS MANOS HIPERCONVEXAS

Grupo	Sexo	Uñas de las manos hiperconvexas	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	14	31 %
		Presente	10	22 %
	Masculino	No	17	38 %
		Presente	4	9 %
ESQUIZOFRENIA	Femenino	No	11	12 %
		Presente	34	38 %
	Masculino	No	18	20 %
		Presente	27	30 %



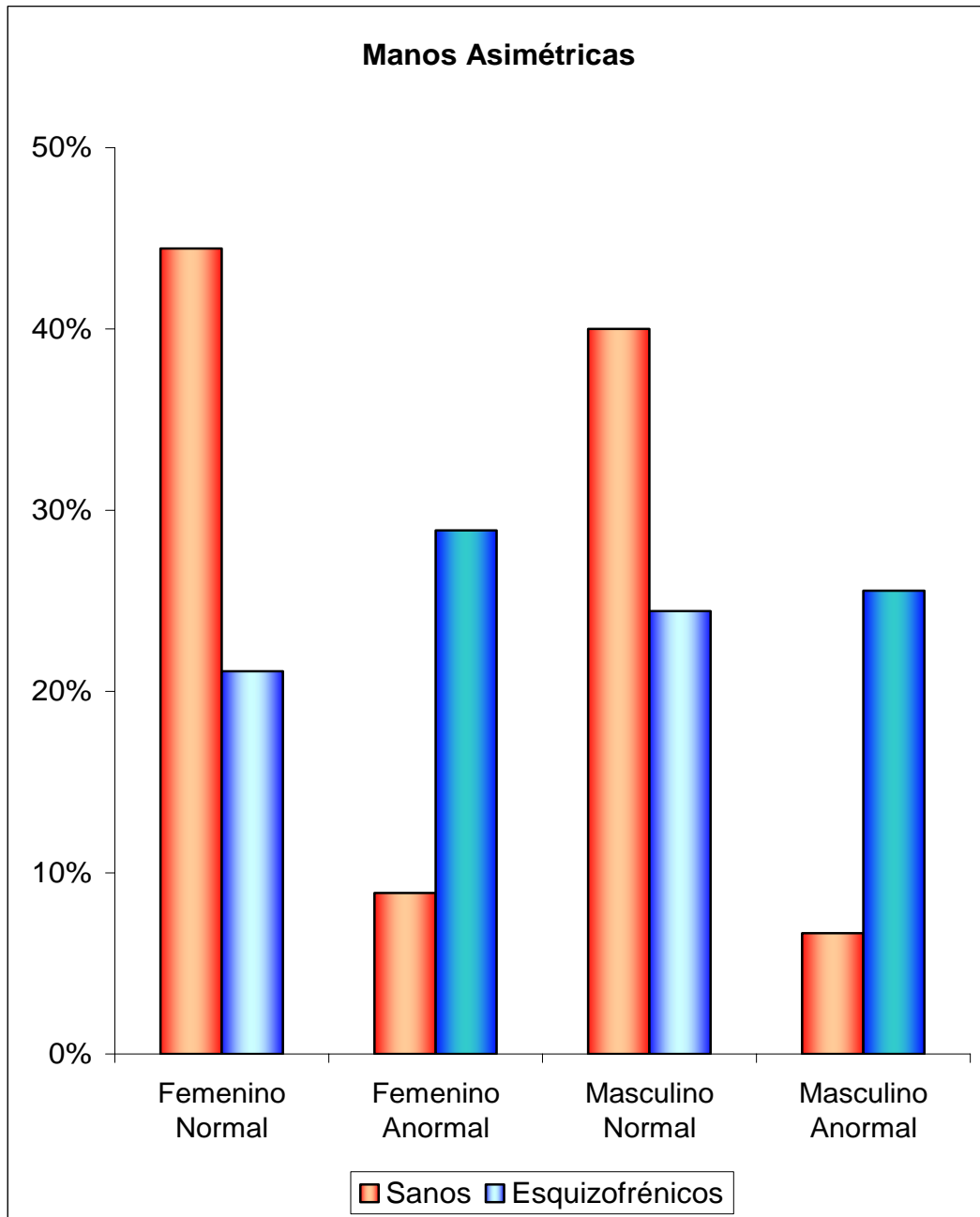
☺ Normal = Uñas con curvatura normal promedio

● Anormal= Uñas hiperconvexas con relación a la curvatura normal promedio

Las uñas hiperconvexas de las manos se presentan en ambos sexos con esquizofrenia con mayor frecuencia que su contraparte sana [$X^2=20.41$, $df(4)$, $p<0.0001$].

Gráfica 10.- MANOS ASIMÉTRICAS

Grupo	Sexo	Manos asimétricas	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	20	44 %
		Presente	4	9 %
	Masculino	No	18	40 %
		Presente	3	7 %
ESQUIZOFRENIA	Femenino	No	19	21 %
		Presente	26	29 %
	Masculino	No	22	24 %
		Presente	23	26 %



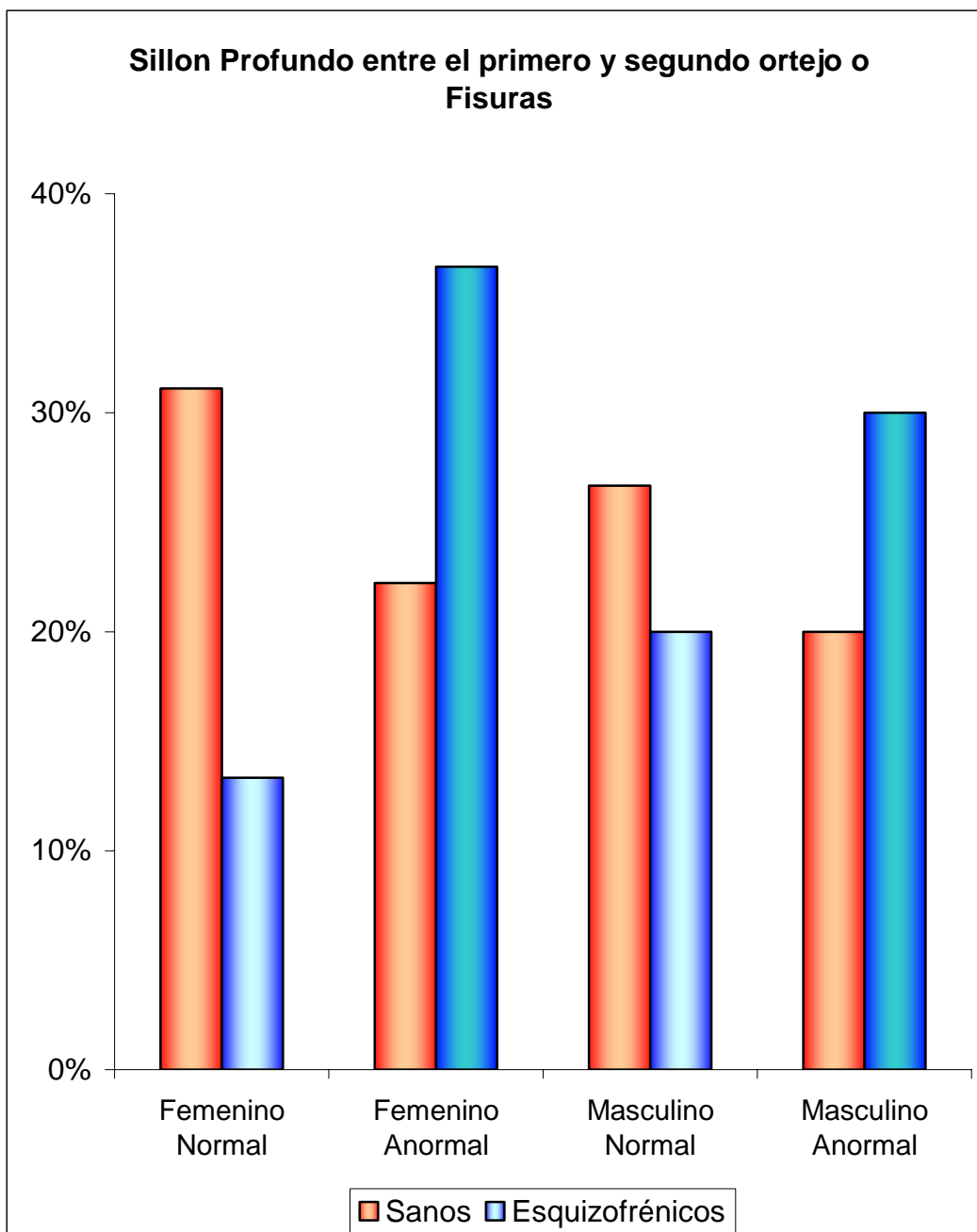
⊙ Normal = Manos simétricas al ser comparadas colocando ambas palmas una contra la otra

● Anormal= Manos asimétricas al ser comparadas colocando ambas palmas una contra la otra

La asimetría de las manos aparece con mayor frecuencia en la esquizofrenia en ambos sexos con una significancia de $[X^2=19.17, df (4), p<0.001]$

Gráfica 11.- PRESENCIA DE UN SILLÓN O DE UNA FISURA EN LA PLANTA DE LOS PIES

Grupo	Sexo	Sillón o Fisura en pies	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	14	31 %
		Presente	10	22 %
	Masculino	No	12	27 %
		Presente	9	20 %
ESQUIZOFRENIA	Femenino	No	12	13 %
		Presente	33	37 %
	Masculino	No	18	20 %
		Presente	27	30 %

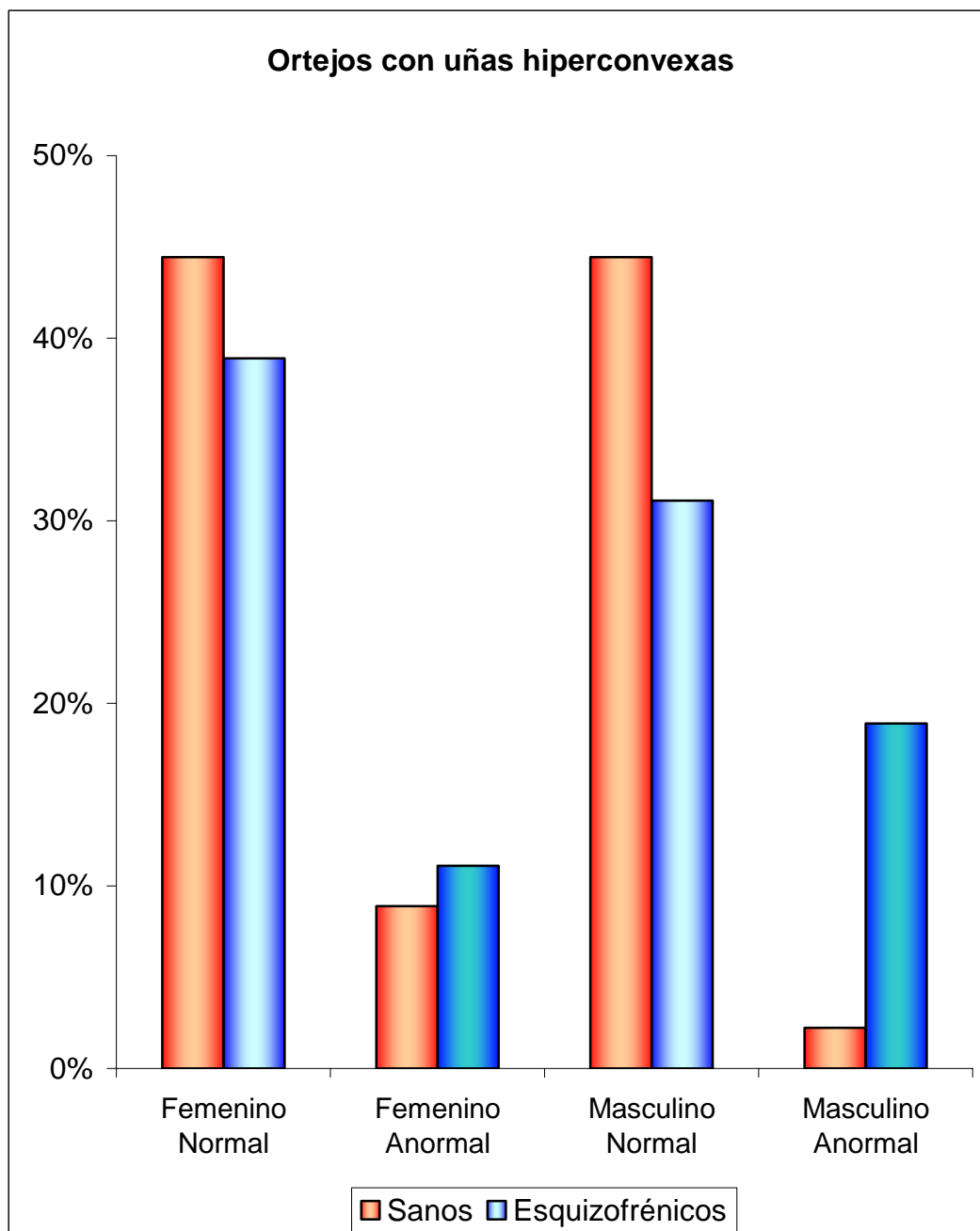


© Normal = Planta de los pies sin presencia de un colchón graso hipertrófico entre la base del primero y segundo ortejos o fisuras
 ● Anormal= Planta de los pies con presencia de un colchón graso hipertrófico entre la base del primero y segundo ortejos o fisuras

El sillón profundo o fisura en la planta del pie, tiene mayor frecuencia de aparición en los pacientes con esquizofrenia, a pesar de que también la llegan a presentar los individuos sin el padecimiento [$X^2=9.11$, $df(4)$, $p<0.05$].

Gráfica 12.- UÑAS HIPERCONVEXAS DE LOS ORTEJOS

Grupo	Sexo	Uñas hiperconvexas en ortejos	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	20	44 %
		Presente	4	9 %
	Masculino	No	20	44 %
		Presente	1	2 %
ESQUIZOFRÉNIA	Femenino	No	35	39 %
		Presente	10	11 %
	Masculino	No	28	31 %
		Presente	17	19 %



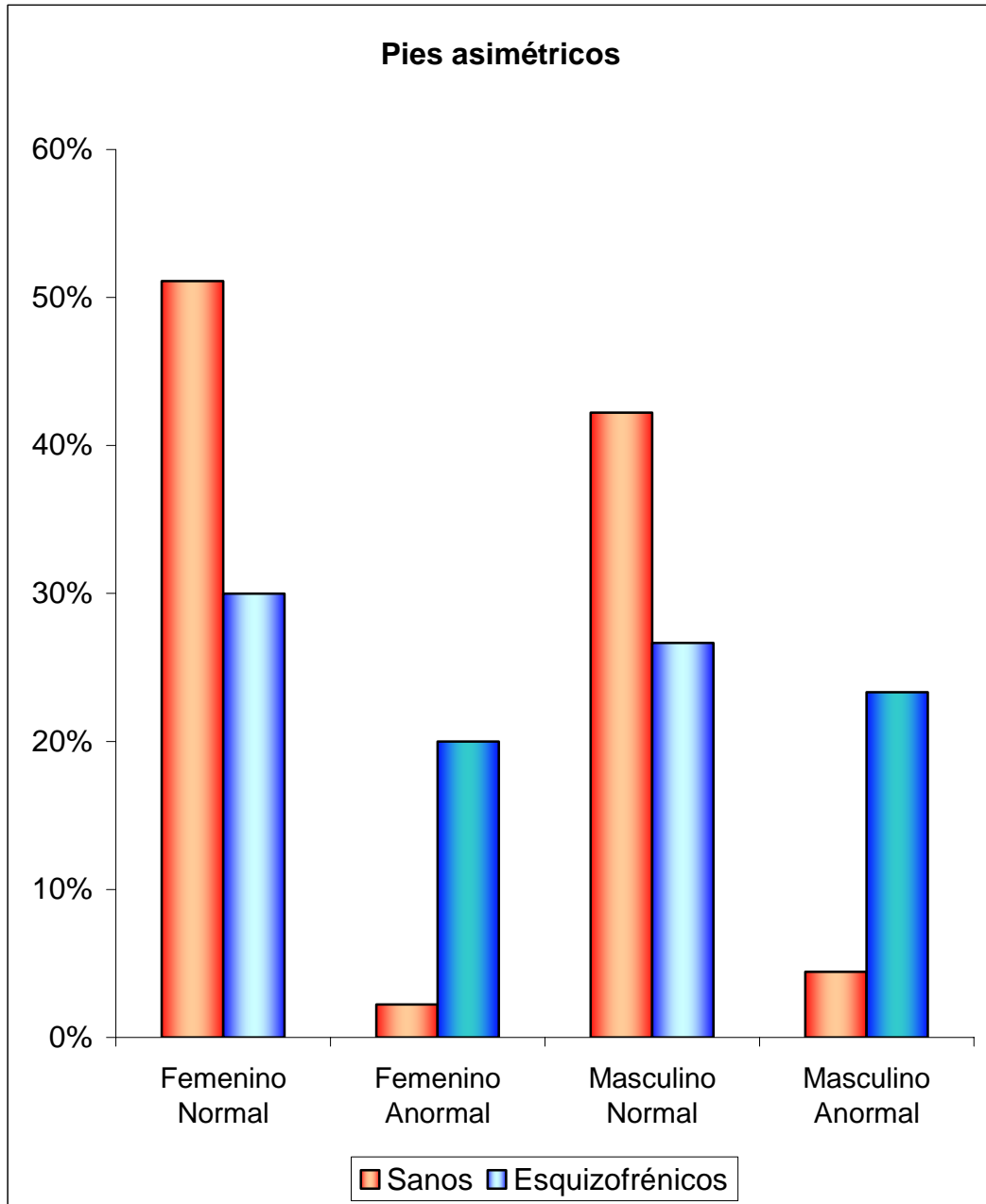
⊙ Normal = Uñas con curvatura normal promedio

● Anormal= Uñas hiperconvexas con relación a la curvatura normal promedio

Las uñas hiperconvexas en pies, tienen menor frecuencia de aparición como una anomalía menor, sin embargo se presenta en esquizofrénicos con una diferencia más importante en el sexo masculino [$X^2=9.89$, $df(4)$, $p<0.04$]

Gráfica 13.- PIES ASIMÉTRICOS

Grupo	Sexo	Pies asimétricos	Frecuencia	Porcentaje
SANOS	Femenino	No	23	51 %
		Presente	1	2 %
	Masculino	No	19	42 %
		Presente	2	4 %
ESQUIZOFRENIA	Femenino	No	27	30 %
		Presente	18	20 %
	Masculino	No	24	27 %
		Presente	21	23 %



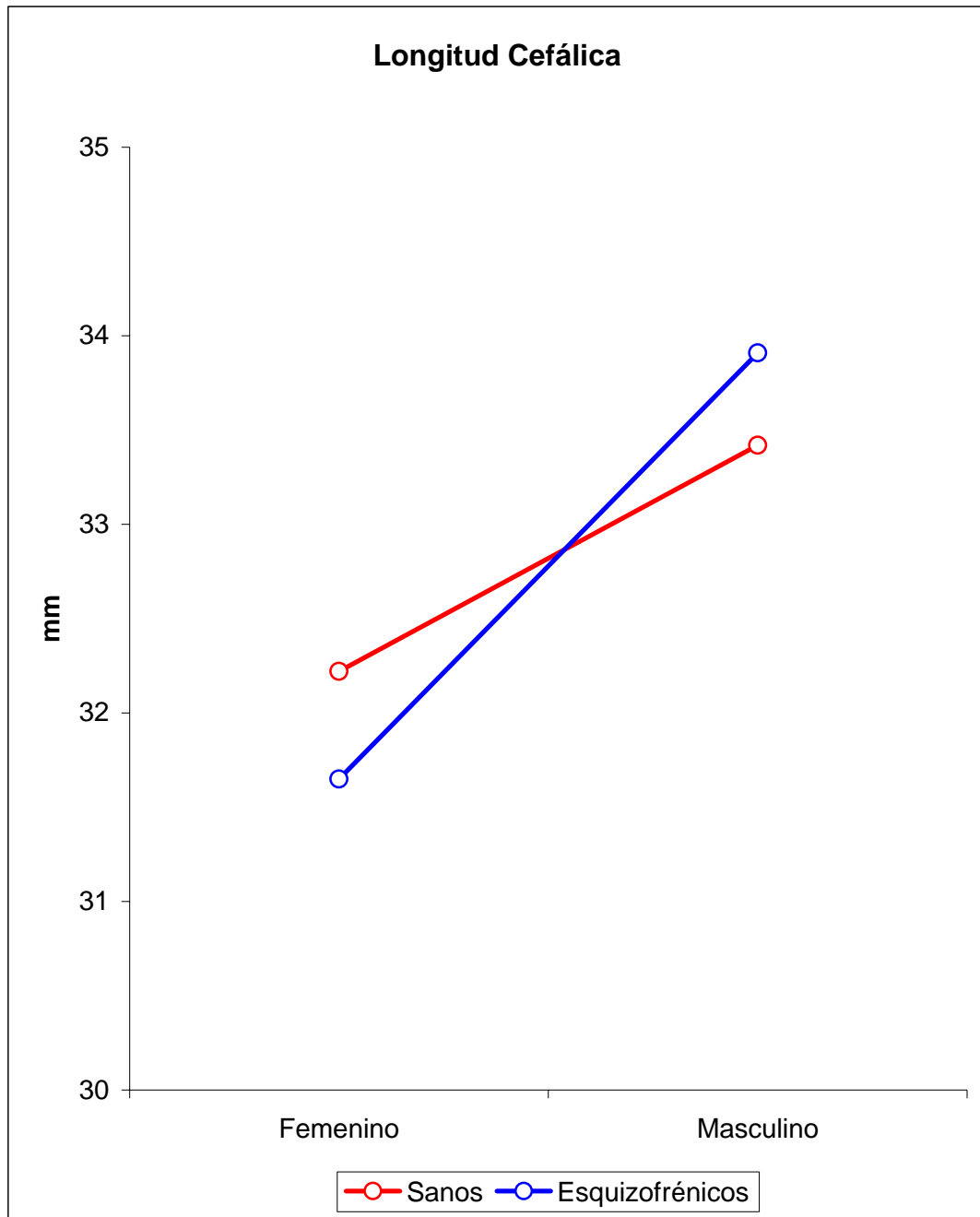
⊙ Normal = Pies simétricos al ser comparados colocando juntos ambos talones y las epífisis distales de los primeros metacarpianos

● Anormal= Pies asimétricos al ser comparados colocando juntos ambos talones y las epífisis distales de los primeros metacarpianos

Los pies asimétricos son una anomalía que se presenta con mayor frecuencia en individuos con esquizofrenia en ambos sexos con una diferencia de $[X^2=19.79, df (4), p<0.001]$.

Gráfica 14.- LONGITUD CEFÁLICA

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.002
FEMENINO	32.2 ± 2.5	31.7 ± 2.9	
MASCULINO	33.4 ± 2.1	33.9 ± 3.6	

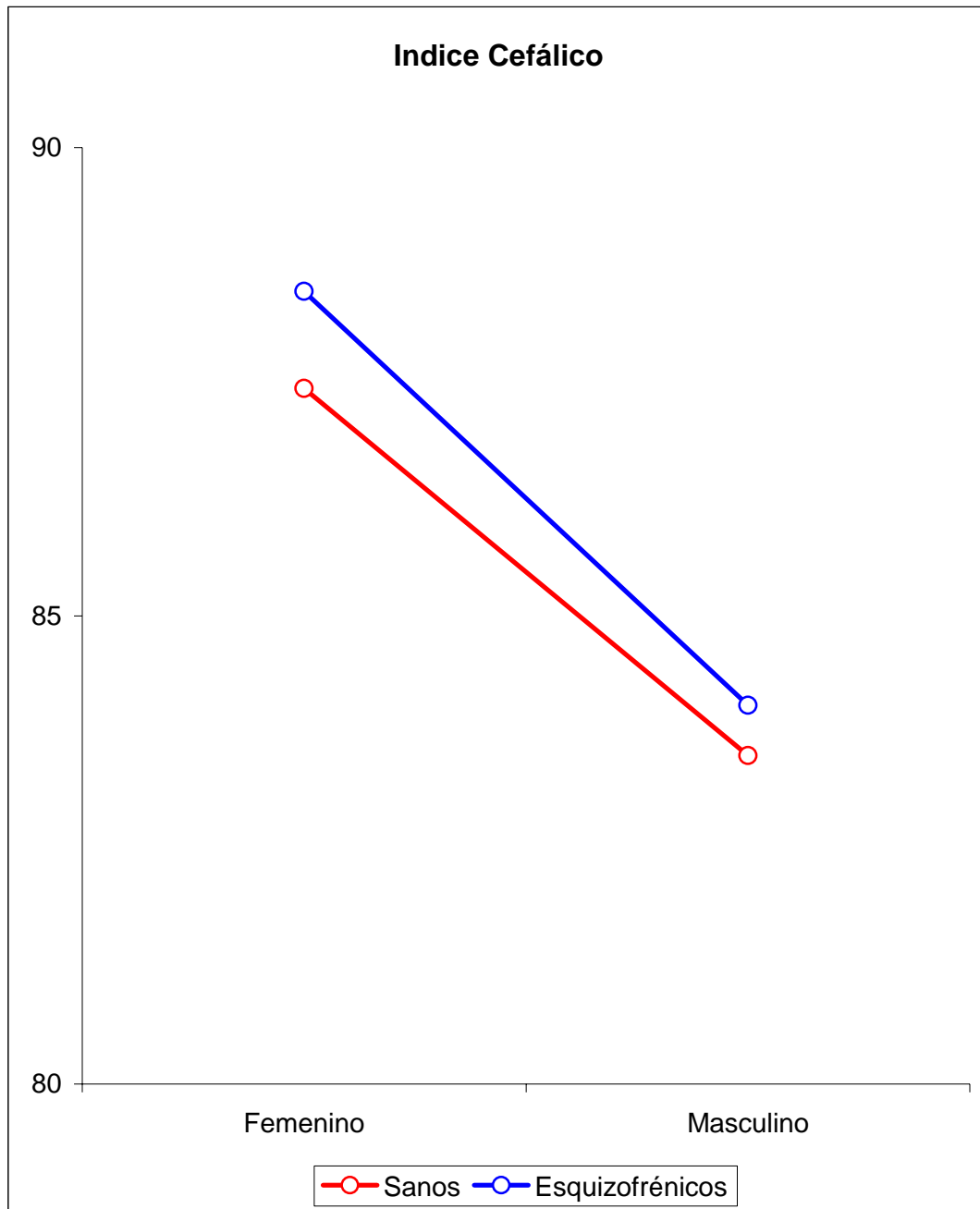


Longitud cefálica: Medida entre el punto más prominente del hueso frontal arriba de la raíz de la nariz, entre las cejas y la parte más prominente del occipital, cercano a la línea media en el borde posterior del forámen mágnum.

La longitud cefálica promedio y por sexo, es menor en las mujeres con esquizofrenia, pero mayor en los hombres con esquizofrenia comparados con el grupo de hermanos sin el padecimiento con una ANOVA por sexo de [F=9.98, df= 1, p< 0.002].

Gráfica 15.- INDICE CEFÁLICO

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.002
FEMENINO	87.4 ± 5.5	88.5 ± 9.2	
MASCULINO	83.5 ± 6.3	84.0 ± 6.3	

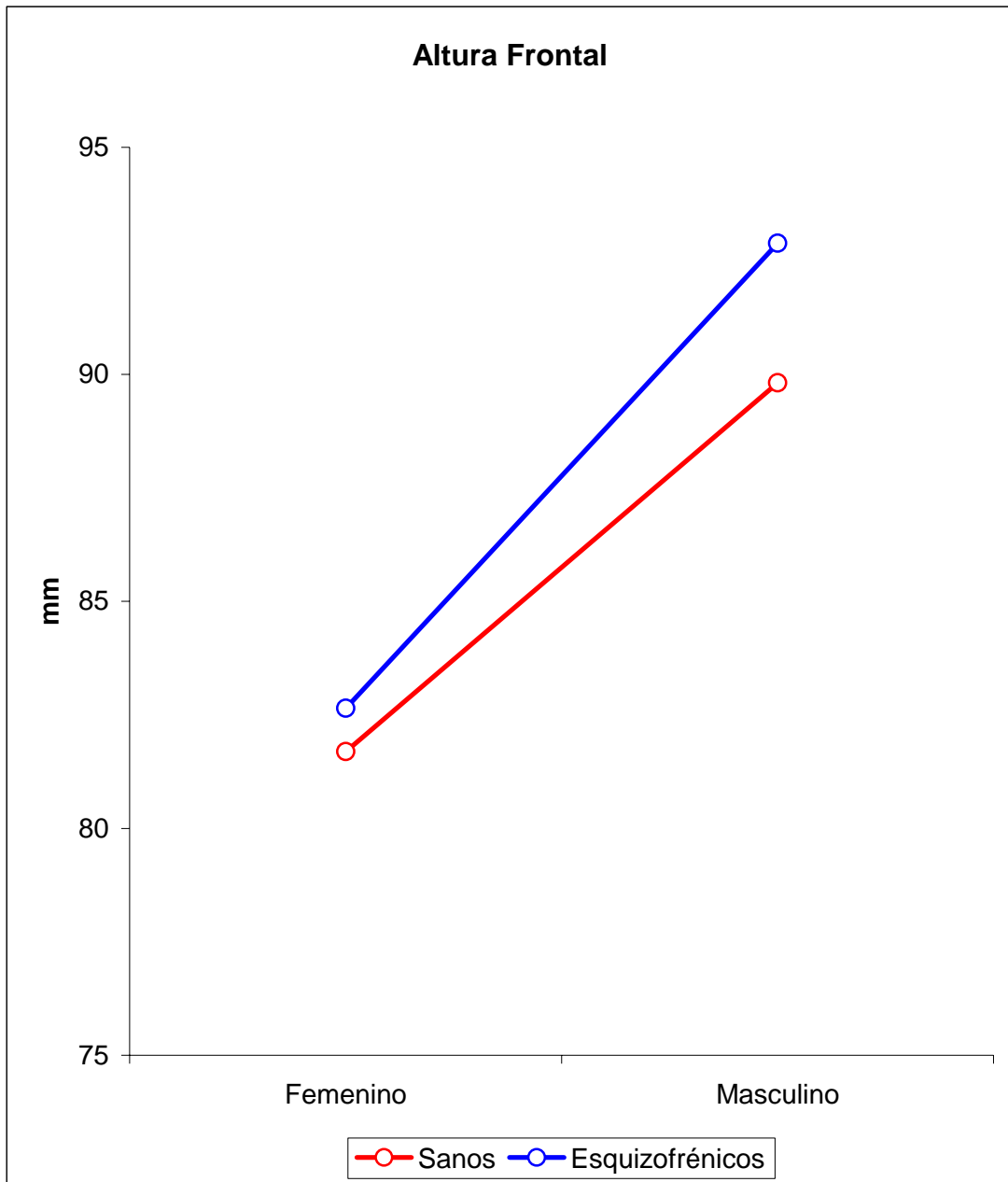


Índice Cefálico: Es la proporción entre la amplitud del cráneo y la longitud del cráneo (**Amplitud cefálica x 100) ÷ Longitud Cefálica**

El índice cefálico tiende a disminuir en el sexo masculino con respecto al femenino. Los esquizofrénicos tienen mayor índice que los individuos sin el padecimiento (braquicefalia), [ANOVA por sexo F= 9.73, df=1, p<0.002].

Gráfica 16.- ALTURA FRONTAL

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	81.7 ± 6.8	82.6 ± 7.1	
MASCULINO	89.8 ± 7.4	92.9 ± 10.5	

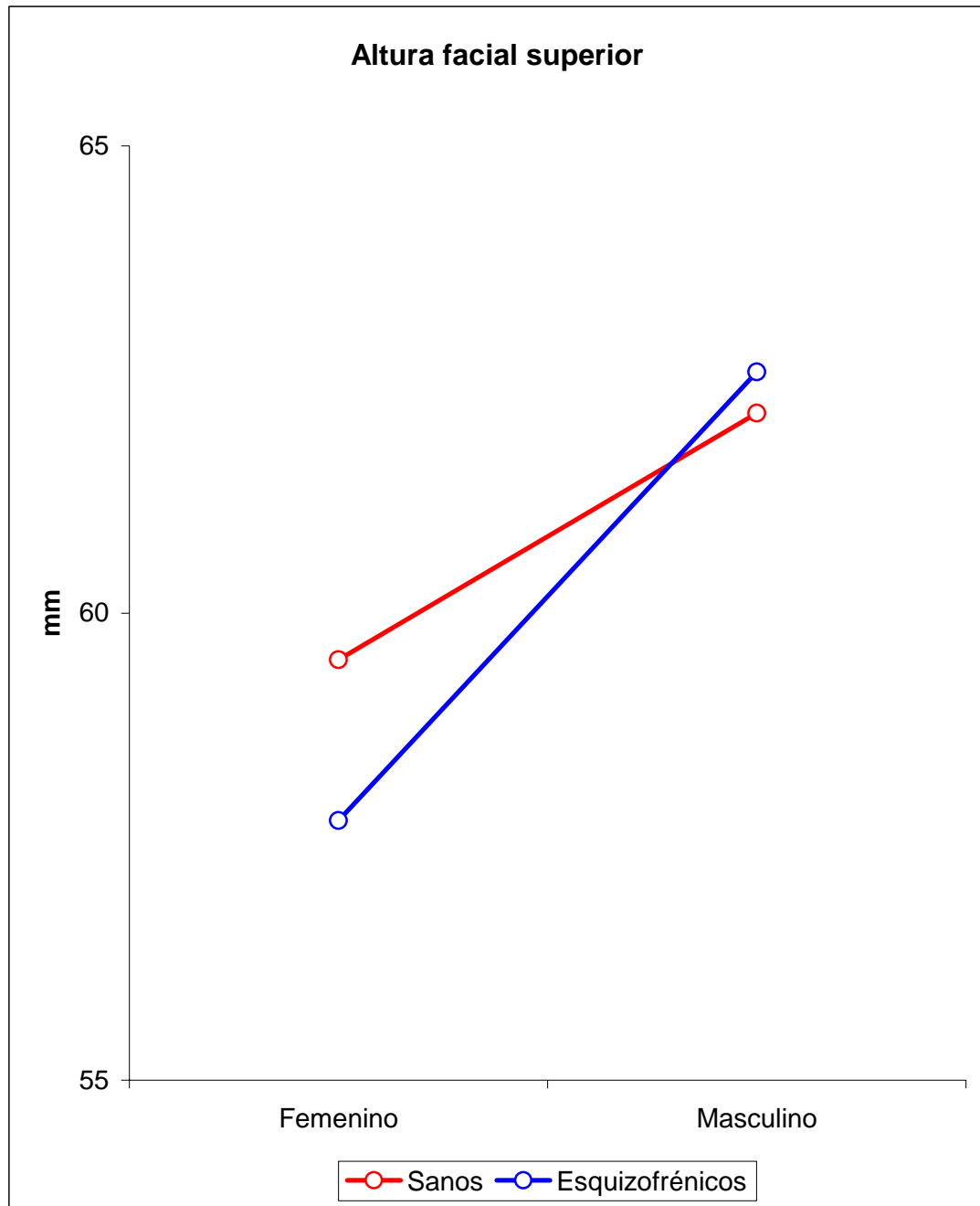


Altura Frontal: Medida desde la profundidad de la nariz nasal al punto más superior del cráneo en plano vertical.

La Altura Frontal es ligeramente mayor en pacientes esquizofrénicos de ambos sexos en comparación con los hermanos sanos, [ANOVA por sexo, $F= 35.8$, $df= 1$, $p< 0.0001$].

Gráfica 17.- ALTURA FACIAL SUPERIOR

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	59.5 ± 8.4	57.8 ± 5.1	
MASCULINO	62.14 ± 3.7	62.6 ± 4.0	

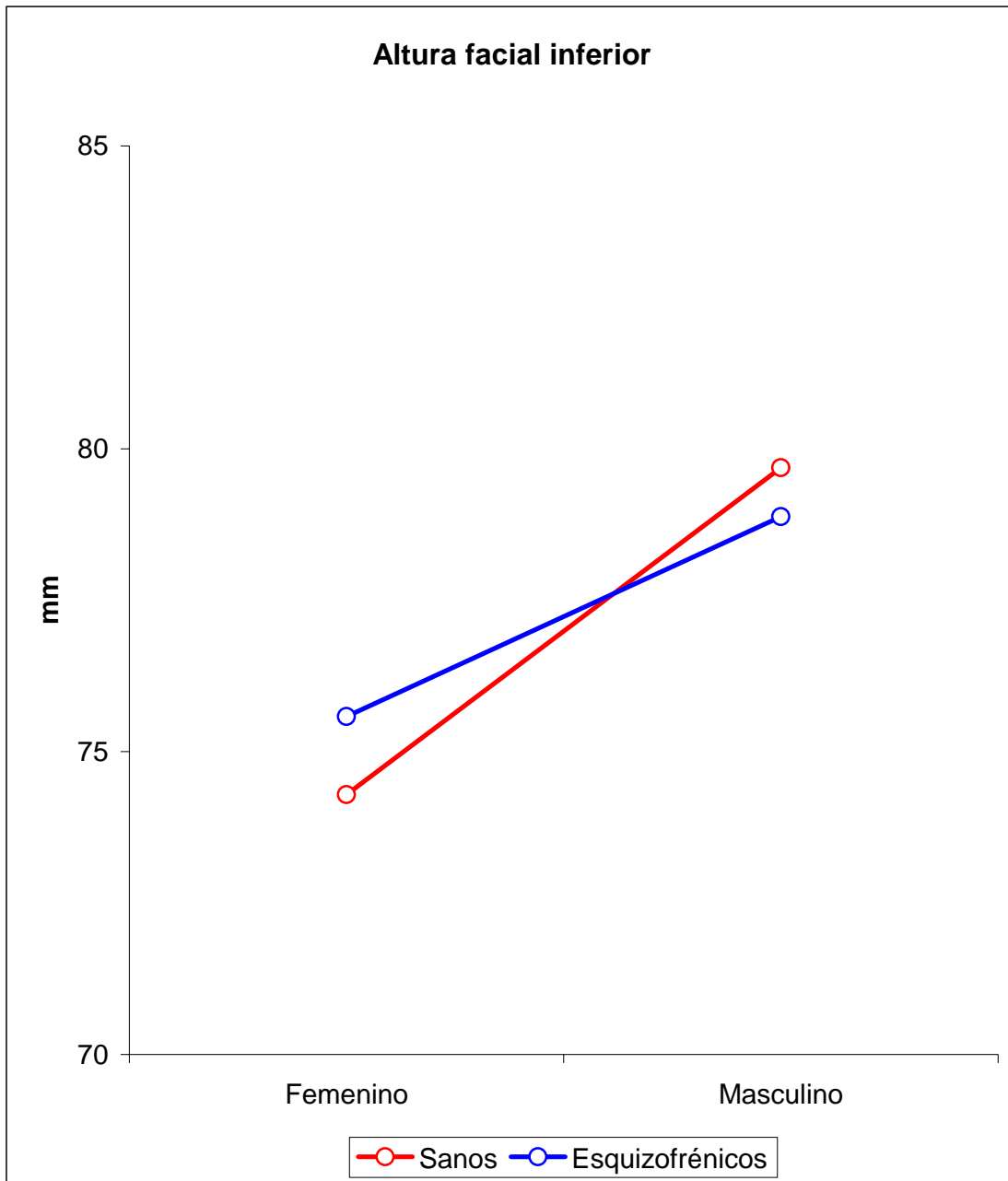


Altura Facial superior: Longitud de la nariz, medida desde la parte más profunda de la nariz nasal al punto más profundo de la concavidad en la base de la nariz, en un plano vertical.

La altura facial superior fue mayor en Esquizofrénicos masculinos y menor en esquizofrénicos femeninos comparados con los hermanos sanos [ANOVA por sexo, F=14.52, df= 1, p< 0.0001]

Gráfica 18.- ALTURA FACIAL INFERIOR

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	74.3 ± 5.5	75.6 ± 5.6	
MASCULINO	79.7 ± 3.7	78.9 ± 6.8	

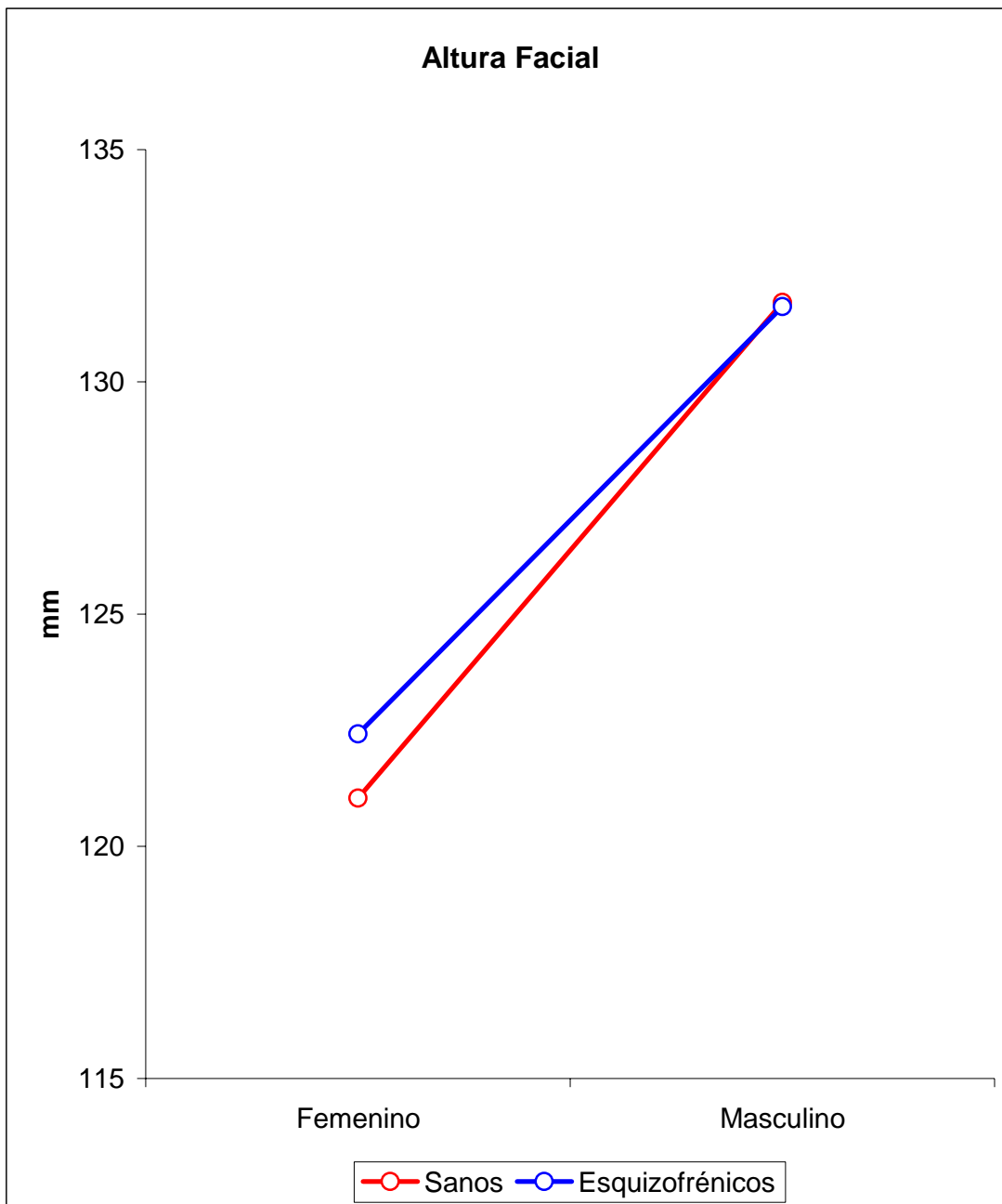


Altura Facial inferior: Medida desde la base de la nariz (subnasion) en la línea media hasta la parte más baja del mentón.

La altura facial inferior, tiende a ser menor si la condición es ser masculino y ser portador de esquizofrenia en cambio es mayor en femeninos con esquizofrenia, [ANOVA por sexo, F= 16.26, df= 1, p< 0.0001].

Gráfica 19.- ALTURA FACIAL

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	121.0 ± 6.8	122.4 ± 7.0	
MASCULINO	131.7 ± 6.6	131.6 ± 9.5	

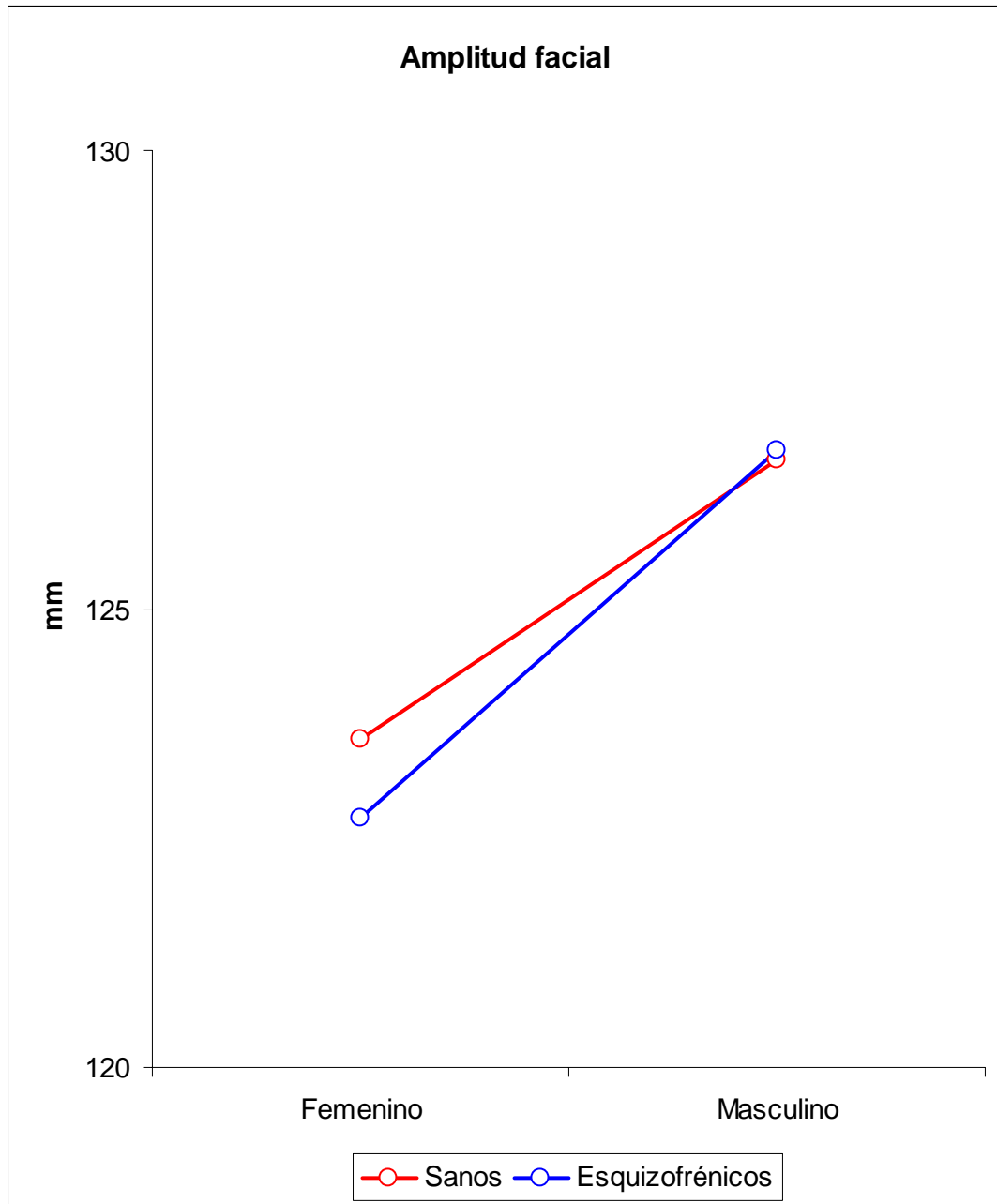


Altura Facial: Medida desde la raíz de la nariz (nasion) al borde inferior de la mandíbula o mentón en un plano vertical.

En la altura facial, ambos grupos coinciden en un punto, porque los masculinos con esquizofrenia disminuyen sus medidas [ANOVA por sexo, $F= 48.25$, $df= 1$, $p< 0.0001$].

Gráfica 20.- AMPLITUD FACIAL

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.03
FEMENINO	123.6 ± 7.2	122.7 ± 8.8	
MASCULINO	126.6 ± 6.3	126.7 ± 10.7	

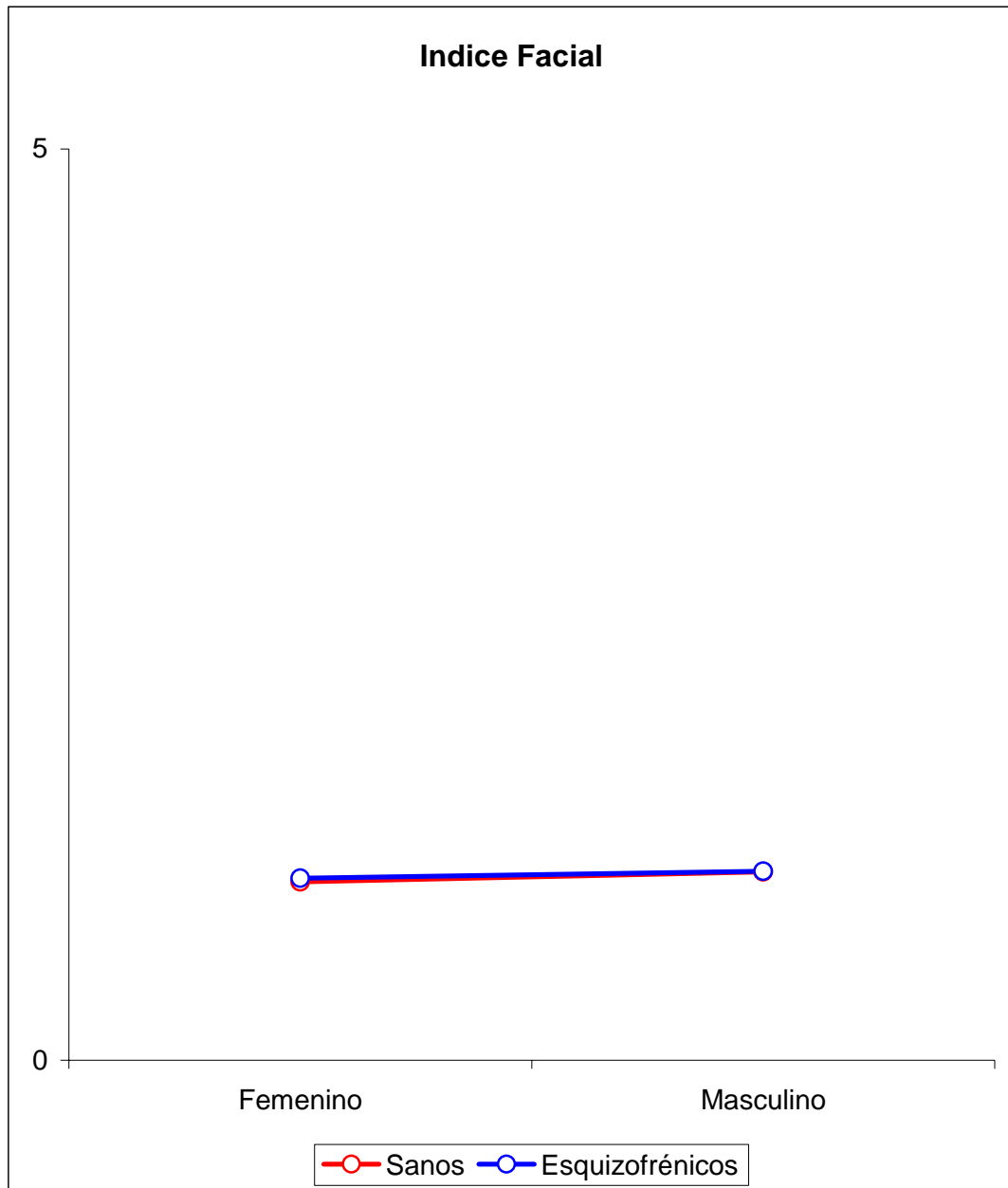


Amplitud Facial: Se mide entre los puntos más laterales de los arcos zigomáticos, localizados por palpación.

En la amplitud facial, ambos grupos confluyen en un punto en el sexo masculino tanto sanos como esquizofrénicos, no así en el sexo femenino en que el grupo de esquizofrenia tiene menor amplitud [ANOVA por sexo, $F= 4.63$, $df= 1$, $p< 0.03$]

Gráfica 21.- INDICE FACIAL

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.005
FEMENINO	0.98 ± 0.1	1.00 ± 0.1	
MASCULINO	1.03 ± 0.1	1.04 ± 0.1	

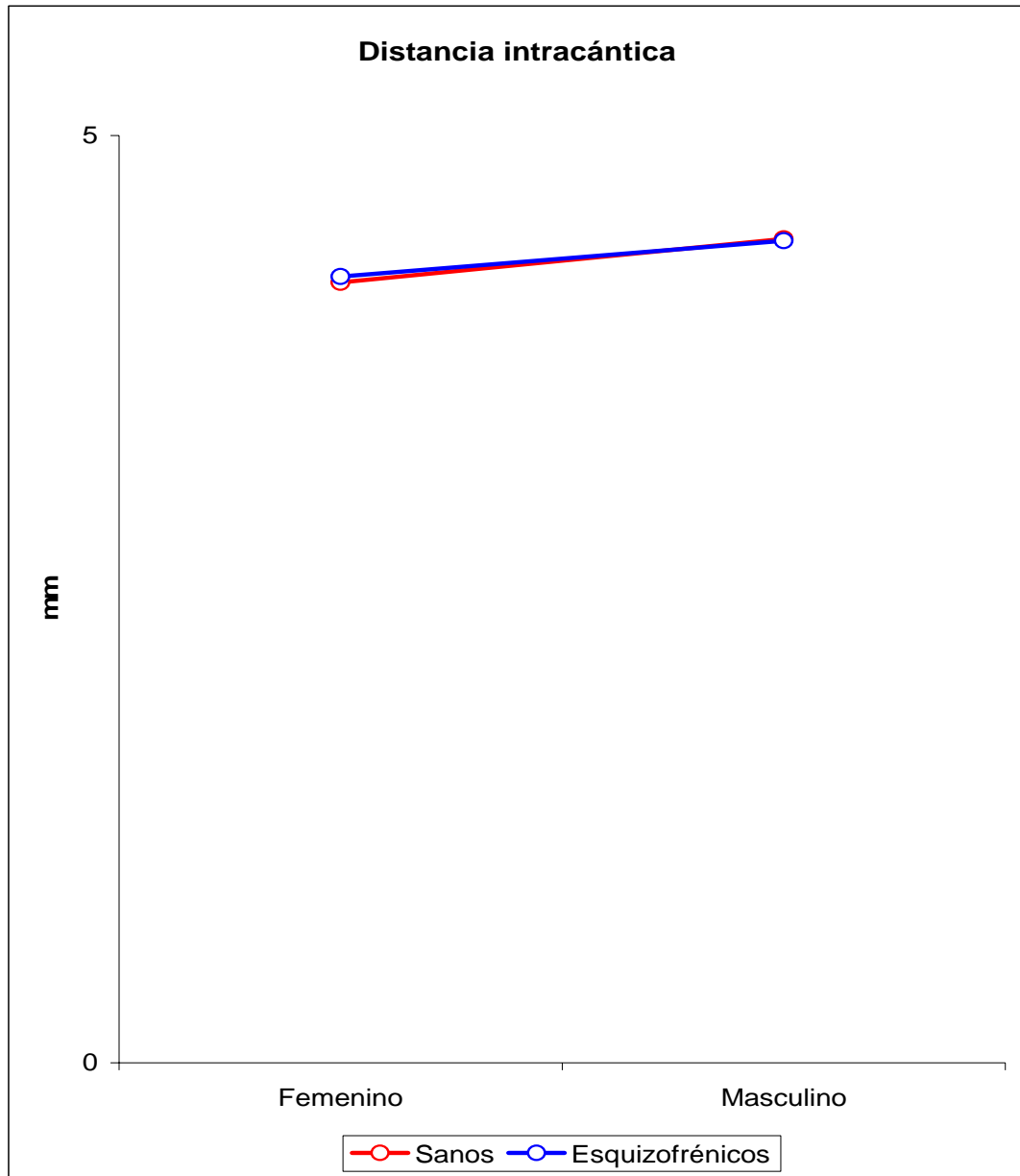


Índice Facial = (Altura facial) ÷ Distancia Bicigomática. Proporciona un estimado numérico de la altura facial comparada con la amplitud para comparar la longitud, estrechez o corta amplitud de la cara.

No se observan diferencias sustanciales, ni por sexo ni por diagnóstico [ANOVA por sexo, F= 8.28, df= 1, p< 0.005].

Gráfica 22.- DISTANCIA INTRACÁNTICA

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	4.21 ± 0.4	4.24 ± 0.3	
MASCULINO	4.44 ± 0.3	4.43 ± 0.3	

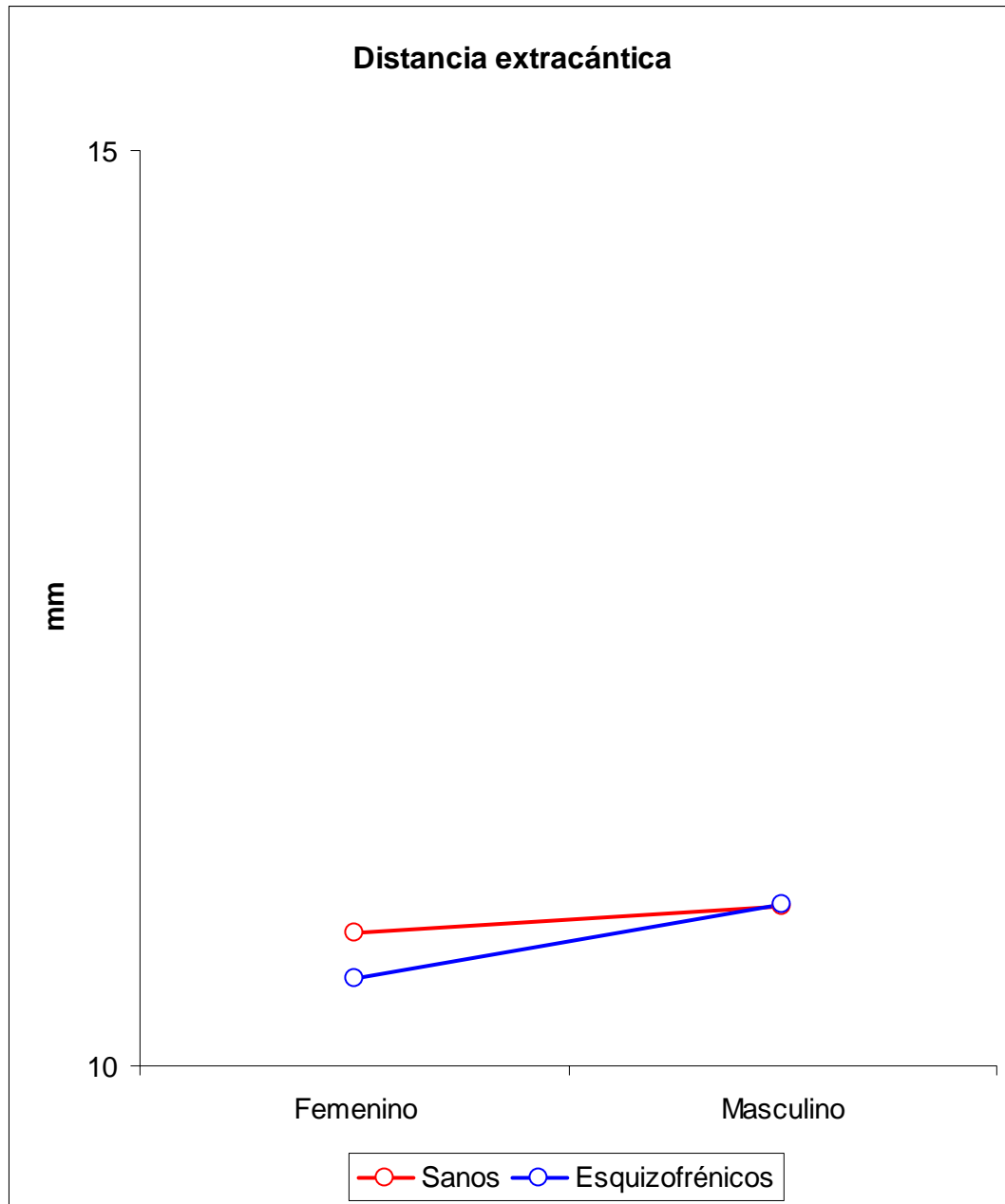


Distancia intracántica: Medida desde la comisura interna de un ojo a la del otro, en línea recta evitando la curvatura de la nariz.

La distancia intracántica es similar en ambos grupos, sin importar sexo o diagnóstico [ANOVA por sexo, F= 13.30, df= 1, p< 0.0001].

Gráfica 23.- DISTANCIA EXTRACÁNTICA

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.004
FEMENINO	10.72 ± 0.7	10.48 ± 0.4	
MASCULINO	10.87 ± 0.5	10.88 ± 0.5	

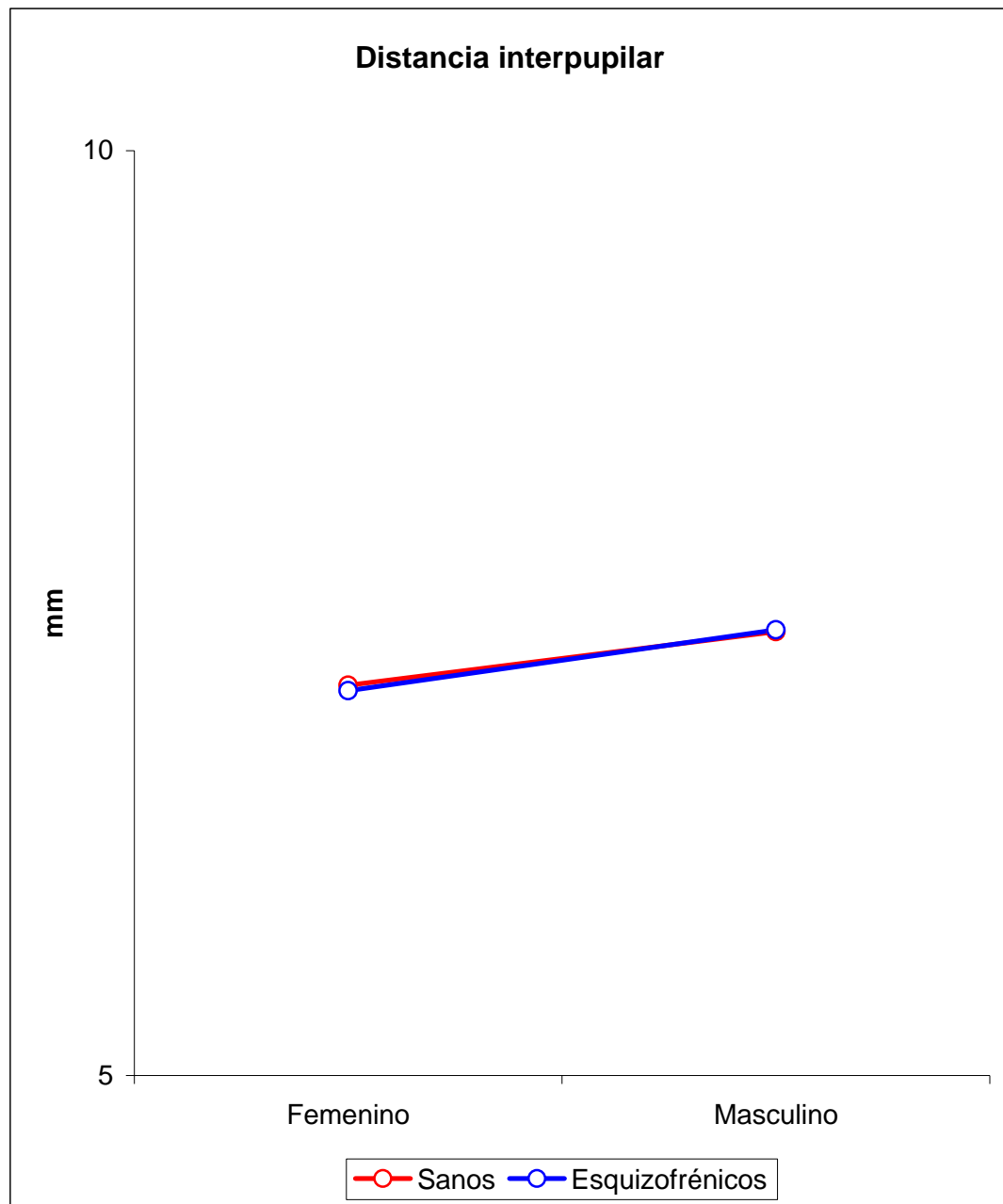


Distancia Extracántica: Medida desde la esquina más externa de un ojo a la más externa del otro en una línea recta evitando la curvatura de la cara.

En la distancia extracántica, hay mayor diferencia al principio en ambos grupos, siendo menor la distancia para el grupo de esquizofrénicos del sexo femenino, para finalmente confluir ambos grupos del sexo masculino [ANOVA por sexo, F= 8.45, df= 1, p< 0.004].

Gráfica 24.- DISTANCIA INTERPUPILAR

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	7.11 ± 0.3	7.08 ± 0.3	
MASCULINO	7.40 ± 0.3	7.41 ± 0.4	

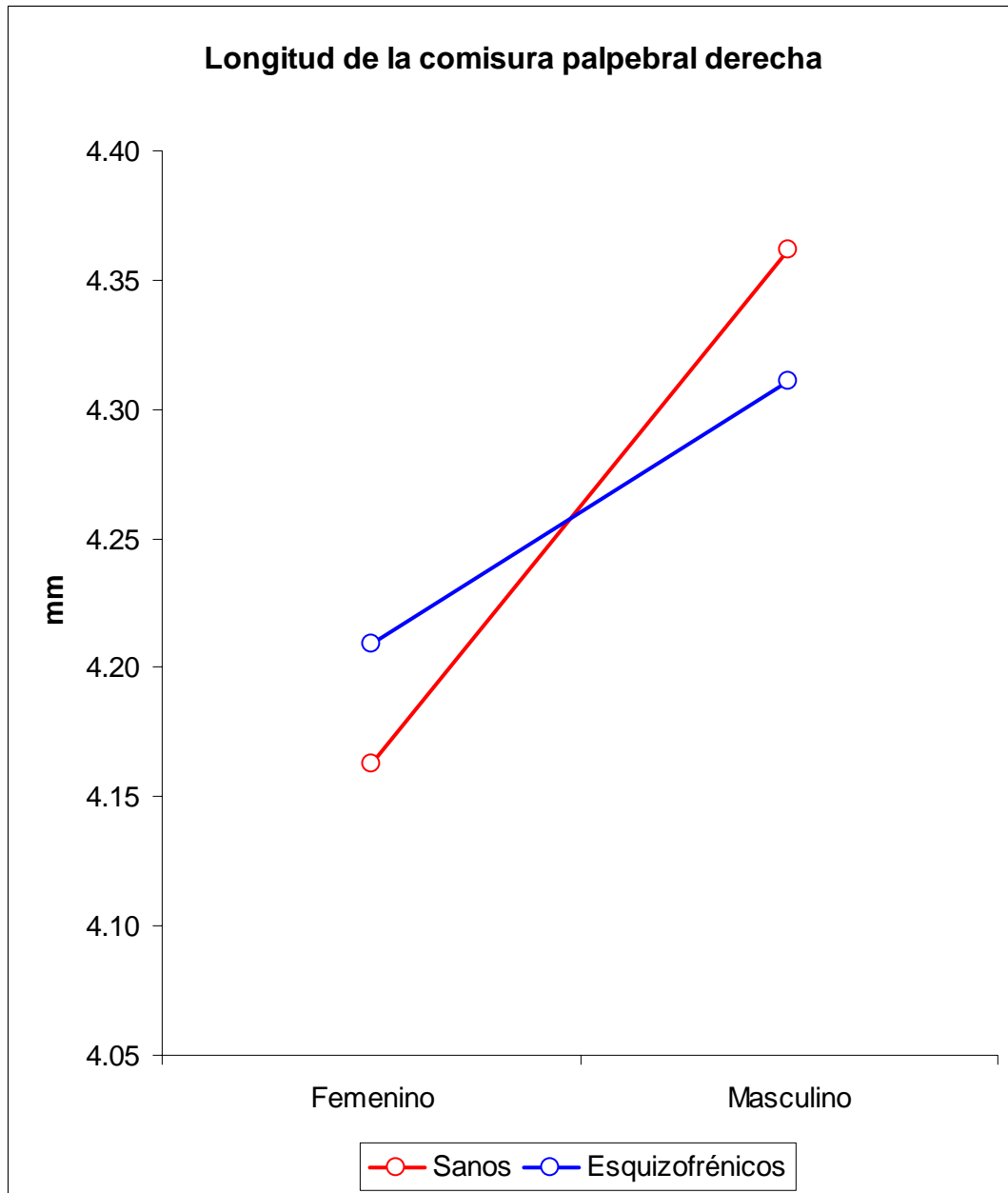


Distancia interpupilar: Medida entre los centros de ambas pupilas.

En la distancia interpupilar, no se observan diferencias en ambos grupos, sin importar el sexo o el diagnóstico [ANOVA por sexo, $F= 26.47$, $df= 1$, $p< 0.0001$].

Gráfica 25.- LONGITUD DE LA COMISURA PALPEBRAL DERECHA

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	4.16 ± 0.3	4.21 ± 0.2	
MASCULINO	4.36 ± 0.2	4.31 ± 0.2	

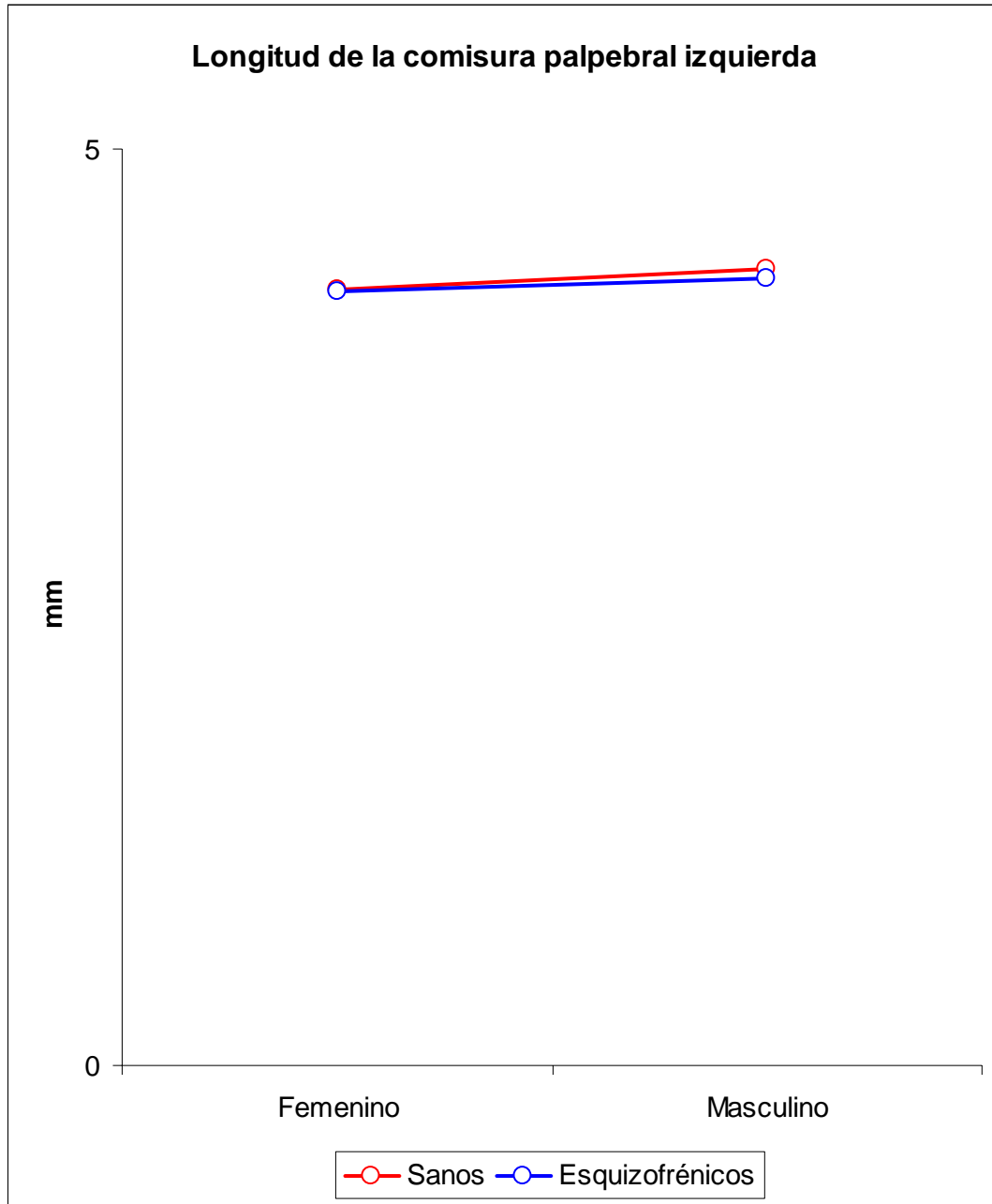


Longitud de la comisura palpebral derecha: Medida desde el canto interno al externo del ojo derecho.

La longitud promedio de la comisura palpebral derecha, se presenta sin cambios con respecto a esquizofrenia en ambos sexos [ANOVA por sexo, $F= 15.40$, $df= 1$, $p< 0.0001$].

Gráfica 26.- LONGITUD DE LA COMISURA PALPEBRAL IZQUIERDA

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.02
FEMENINO	4.23 ± 0.2	4.23 ± 0.2	
MASCULINO	4.34 ± 0.2	4.29 ± 0.2	

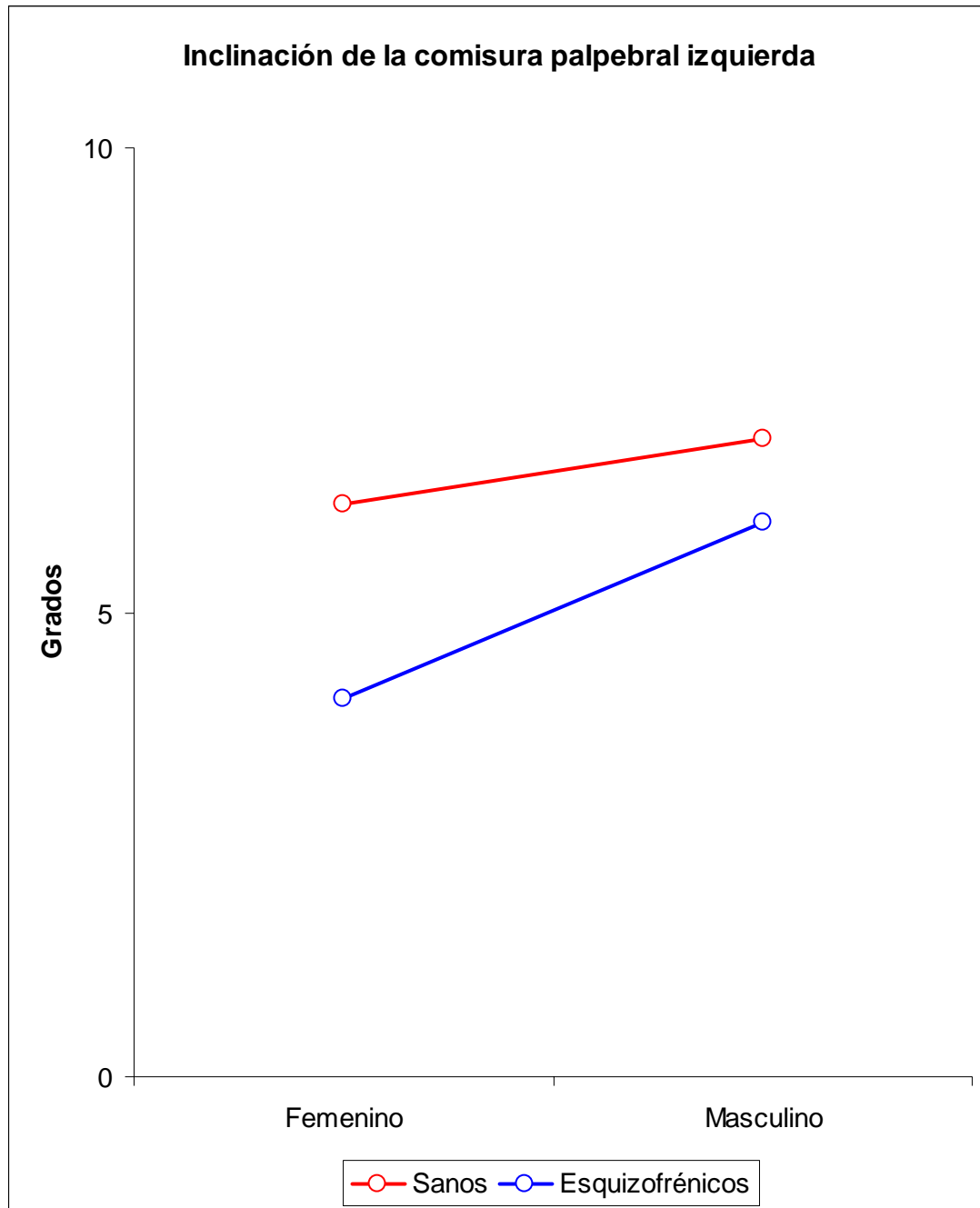


Longitud de la comisura palpebral izquierda: Medida desde el canto interno al externo del ojo izquierdo.

La diferencia de los promedios en la longitud de la comisura palpebral izquierda es muy baja con respecto al diagnóstico y sexo [ANOVA por sexo, $F= 5.56$, $df= 1$, $p< 0.02$].

Gráfica 27.- INCLINACIÓN DE LA COMISURA PALPEBRAL IZQUIERDA

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.04
FEMENINO	6.17 ± 4.3	4.07 ± 3.9	
MASCULINO	6.86 ± 3.4	5.96 ± 4.5	

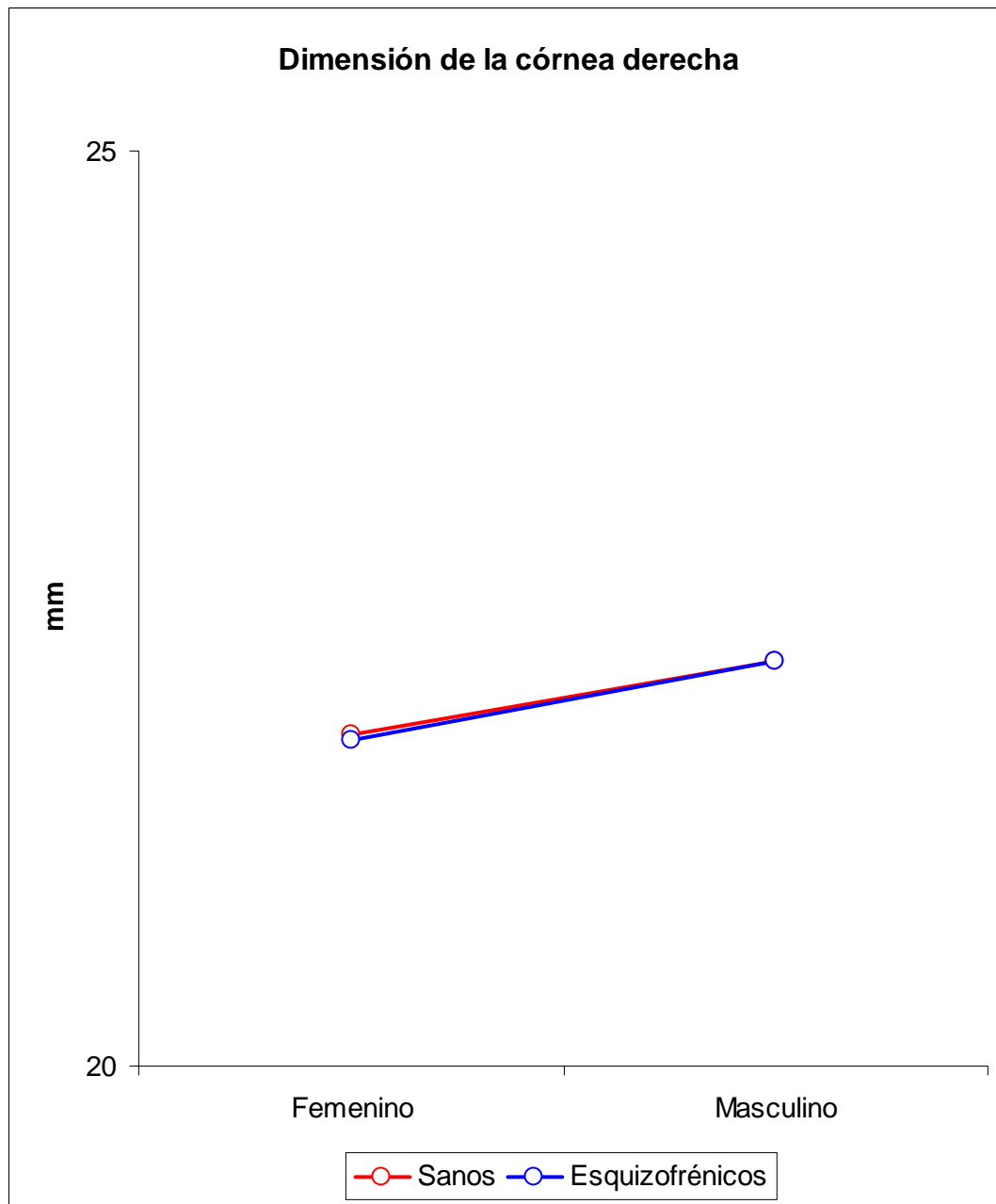


Inclinación de la comisura palpebral izquierda:

La inclinación de la comisura palpebral izquierda (expresada en grados), es menor en esquizofrénicos de ambos sexos [ANOVA por grupo, F= 3.94, df= 1, p< 0.04; ANOVA por sexo, F= 2.91, df= 1, p< 0.09].

Gráfica 28.- DIMENSIÓN DE LA CÓRNEA DERECHA

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.01
FEMENINO	21.81 ± 1.0	21.78 ± 0.9	
MASCULINO	22.21 ± 0.9	22.21 ± 0.9	

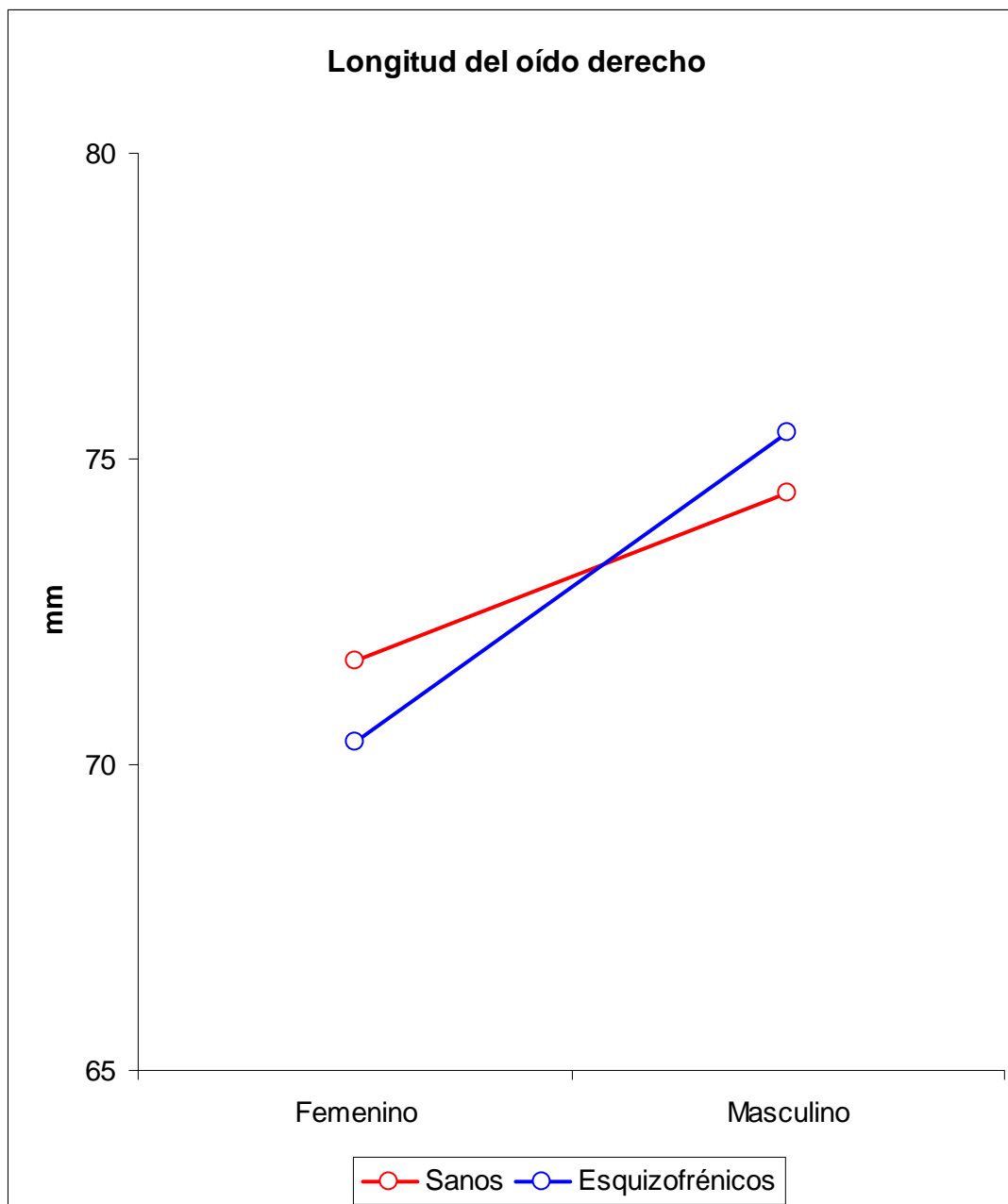


Dimensiones de la córnea derecha: Medida entre el borde lateral y el medial del iris derecho, que por razones prácticas representa el borde de la cornea.

Las dimensiones de la córnea derecha son similares por grupo y por sexo, sin importar el diagnóstico [ANOVA por sexo, $F= 5.77$, $df= 1$, $p< 0.01$].

Gráfica 29.- LONGITUD DEL OÍDO DERECHO

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	71.69 ± 5.4	70.36 ± 4.9	
MASCULINO	74.43 ± 6.5	75.42 ± 4.7	

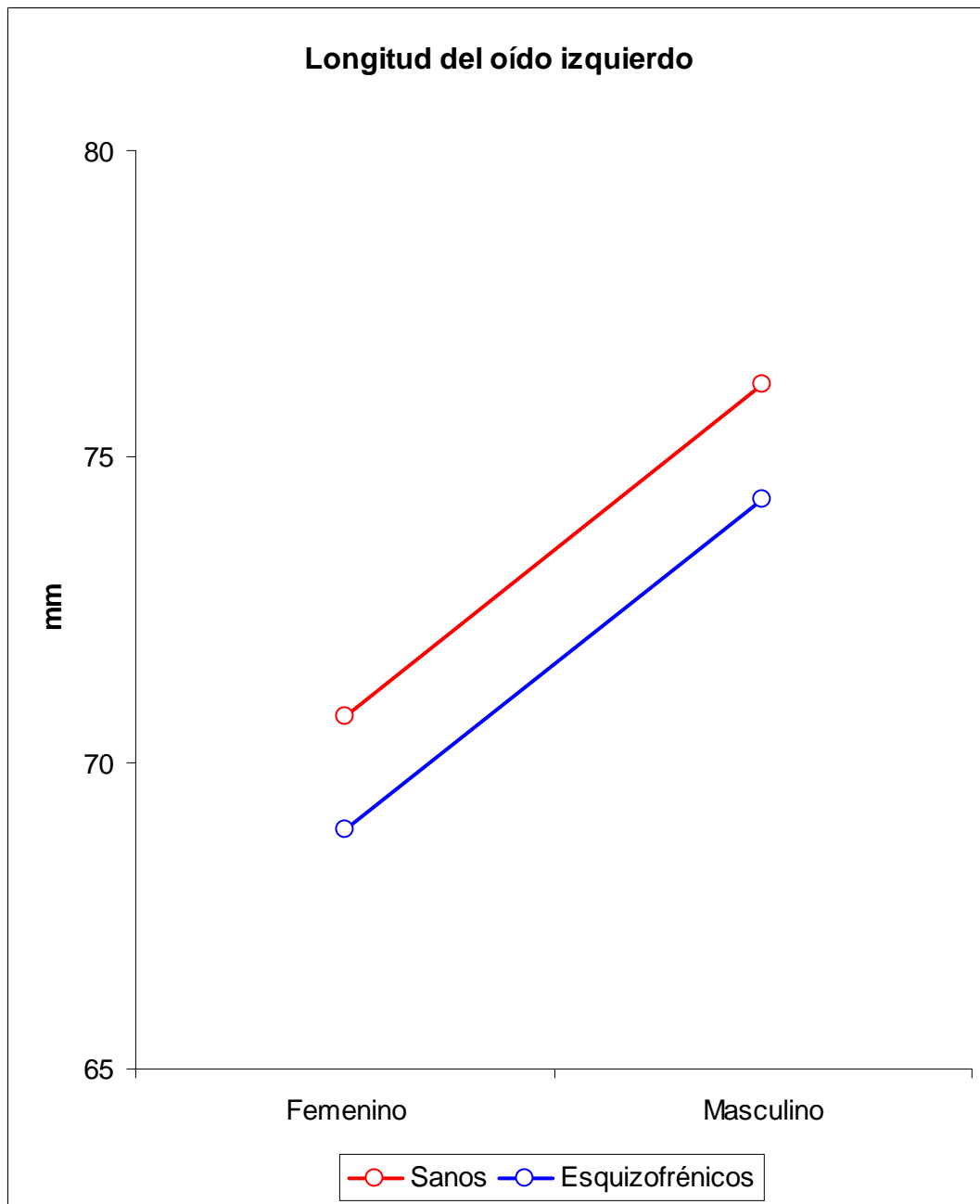


Longitud del oído derecho: Medida desde el borde superior del canto externo del hélix al borde más inferior del lóbulo de la oreja.

La longitud del oído derecho es mayor en el sexo masculino con esquizofrenia comparada con los no afectados del mismo sexo y menor en femeninos con esquizofrenia comparada con el mismo sexo. [ANOVA por sexo, F= 16.77, df= 1, p < 0.0001].

Gráfica 30.- LONGITUD DEL OIDO IZQUIERDO

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.02
FEMENINO	70.75 ± 5.4	68.90 ± 4.1	
MASCULINO	76.19 ± 3.2	74.31 ± 4.7	

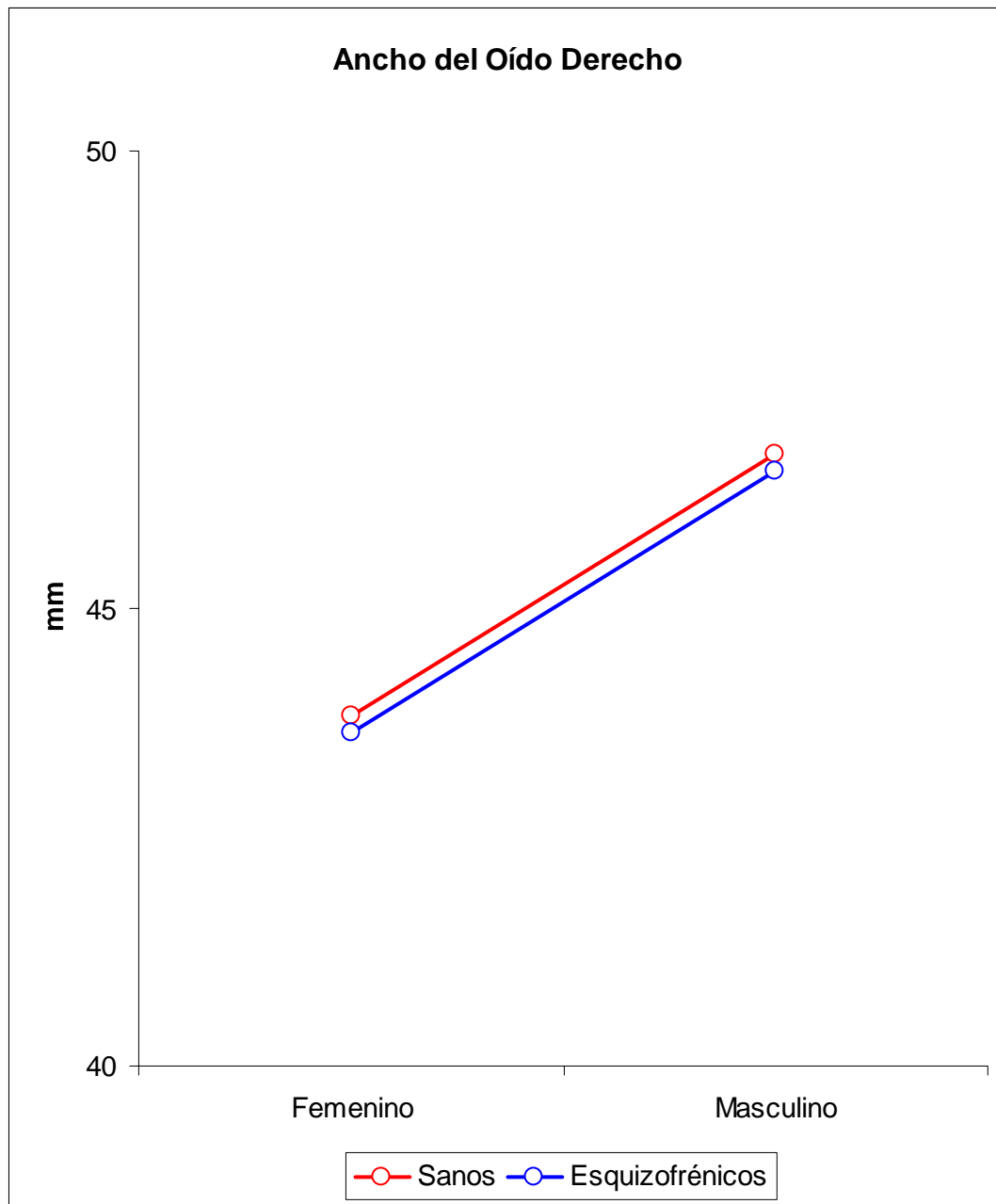


Longitud del oído izquierdo: Medida desde el borde superior del canto externo del hélix al borde más inferior del lóbulo de la oreja.

La longitud del oído izquierdo difiere por grupo y por sexo, siendo menor en los individuos con esquizofrenia comparados con los hermanos no afectados [ANOVA por grupo, $F= 5.24$, $df= 1$, $p< 0.02$; ANOVA por sexo, $F= 44.42$, $df= 1$, $p< 0.0001$].

Gráfica 31.- ANCHO DEL OÍDO DERECHO

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	43.83 ± 3.4	43.64 ± 3.0	
MASCULINO	46.69 ± 2.7	46.50 ± 2.7	

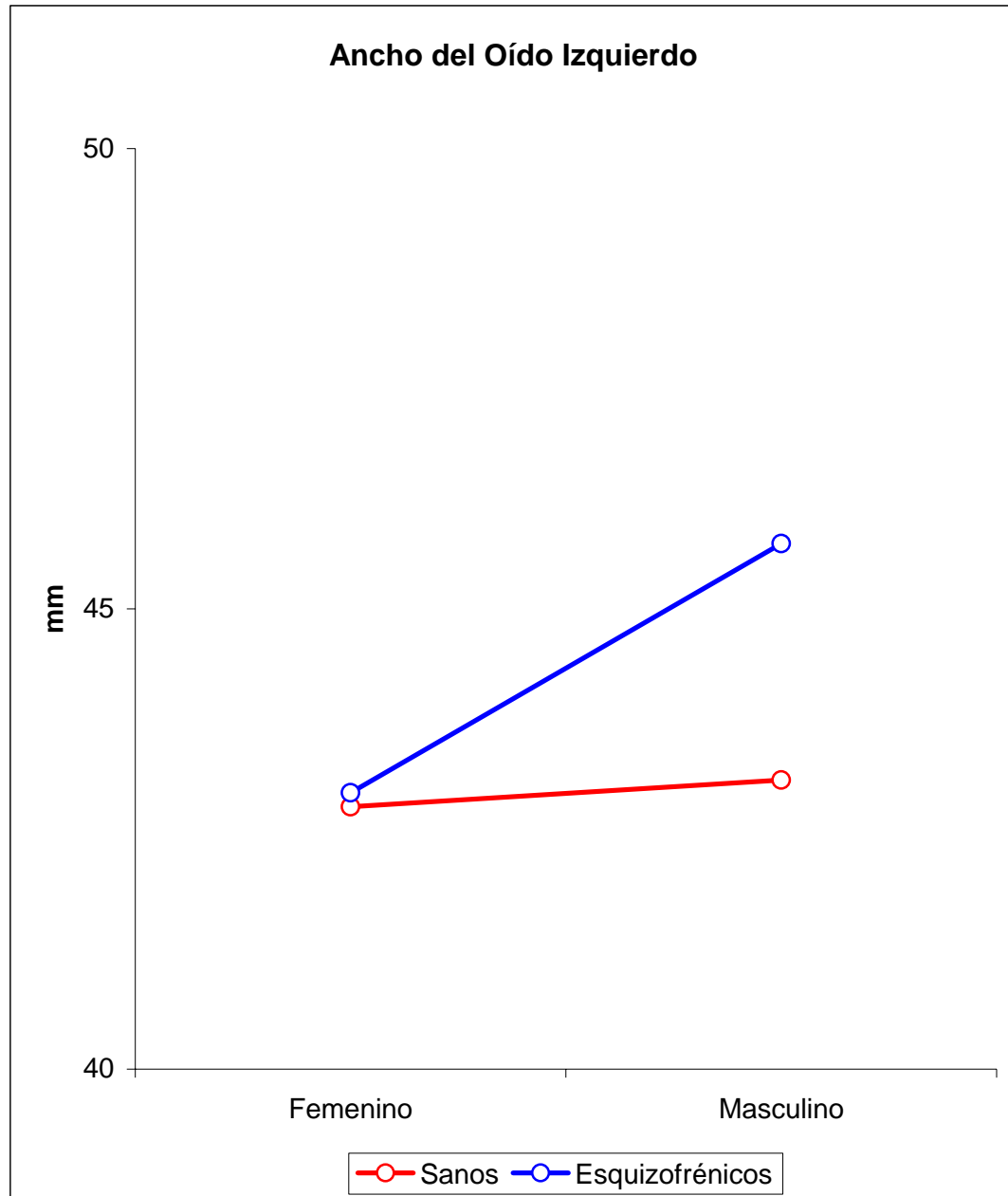


Ancho del oído derecho: Medida transversal desde la base anterior del trago, que puede ser palpado desde la región del canal auditivo externo al margen del canto del hélix, en el punto más ancho.

La anchura del oído derecho es ligeramente menor en el grupo de esquizofrenia comparado con el grupo control [ANOVA por sexo, F= 28.47, df= 1, p< 0.0001].

Gráfica 32.- ANCHO DEL OÍDO IZQUIERDO

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.03
FEMENINO	42.85 ± 3.6	43.00 ± 3.4	
MASCULINO	43.14 ± 6.0	45.71 ± 3.2	

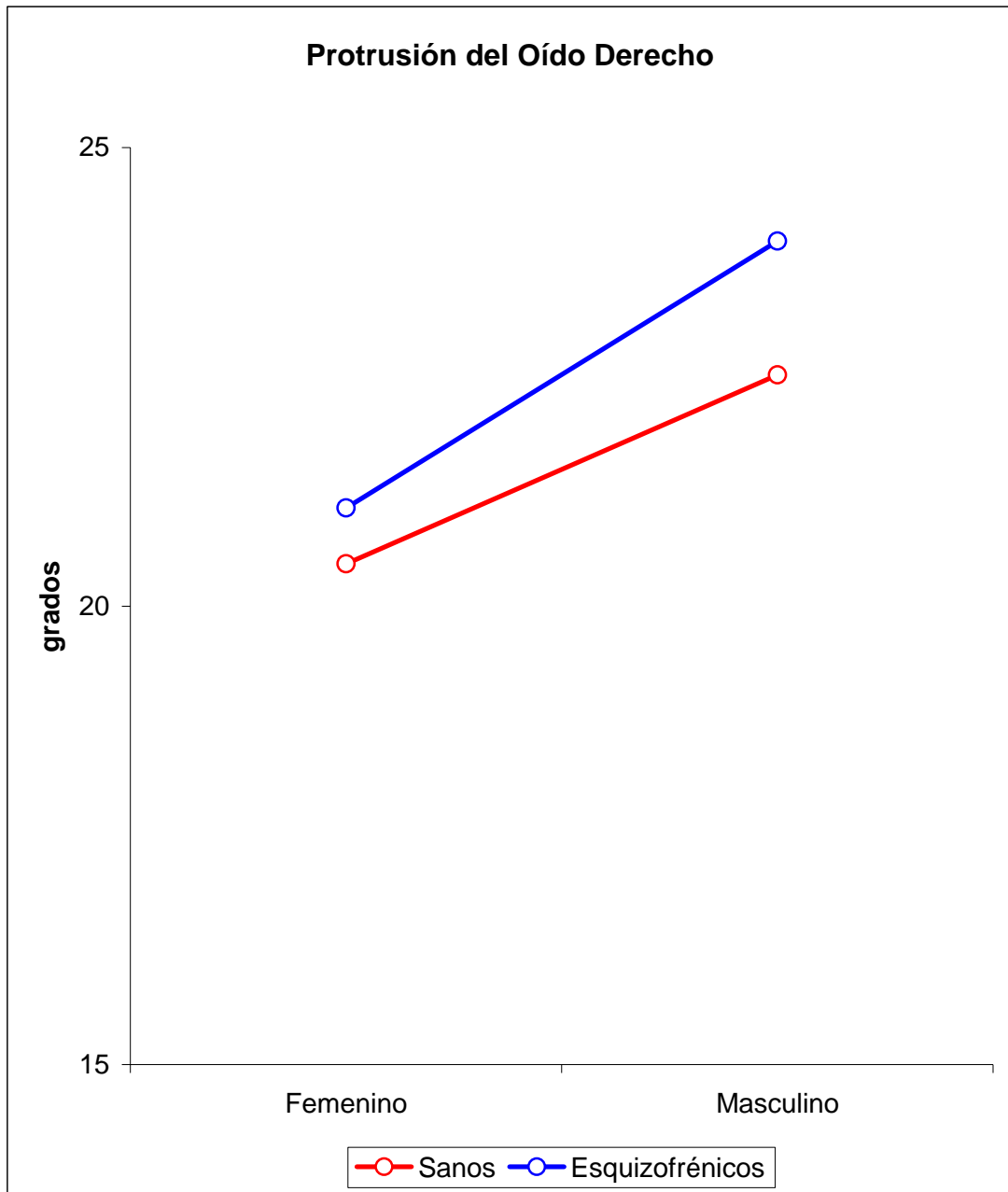


Ancho del oído izquierdo: Medida transversal desde la base anterior del trago, que puede ser palpado desde la región del canal auditivo externo al margen del canto del hélix, en el punto más ancho.

La anchura del oído izquierdo es notablemente mayor si la condición es ser masculino y tener esquizofrenia [ANOVA por grupo, $F= 3.59$, $df= 1$, $p< 0.06$; ANOVA por sexo, $F= 4.38$, $df= 1$, $p< 0.03$].

Gráfica 33.- PROTRUSIÓN DEL OIDO DERECHO

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.07
FEMENINO	20.46 ± 5.7	21.07 ± 9.5	
MASCULINO	22.52 ± 6.2	23.98 ± 7.0	

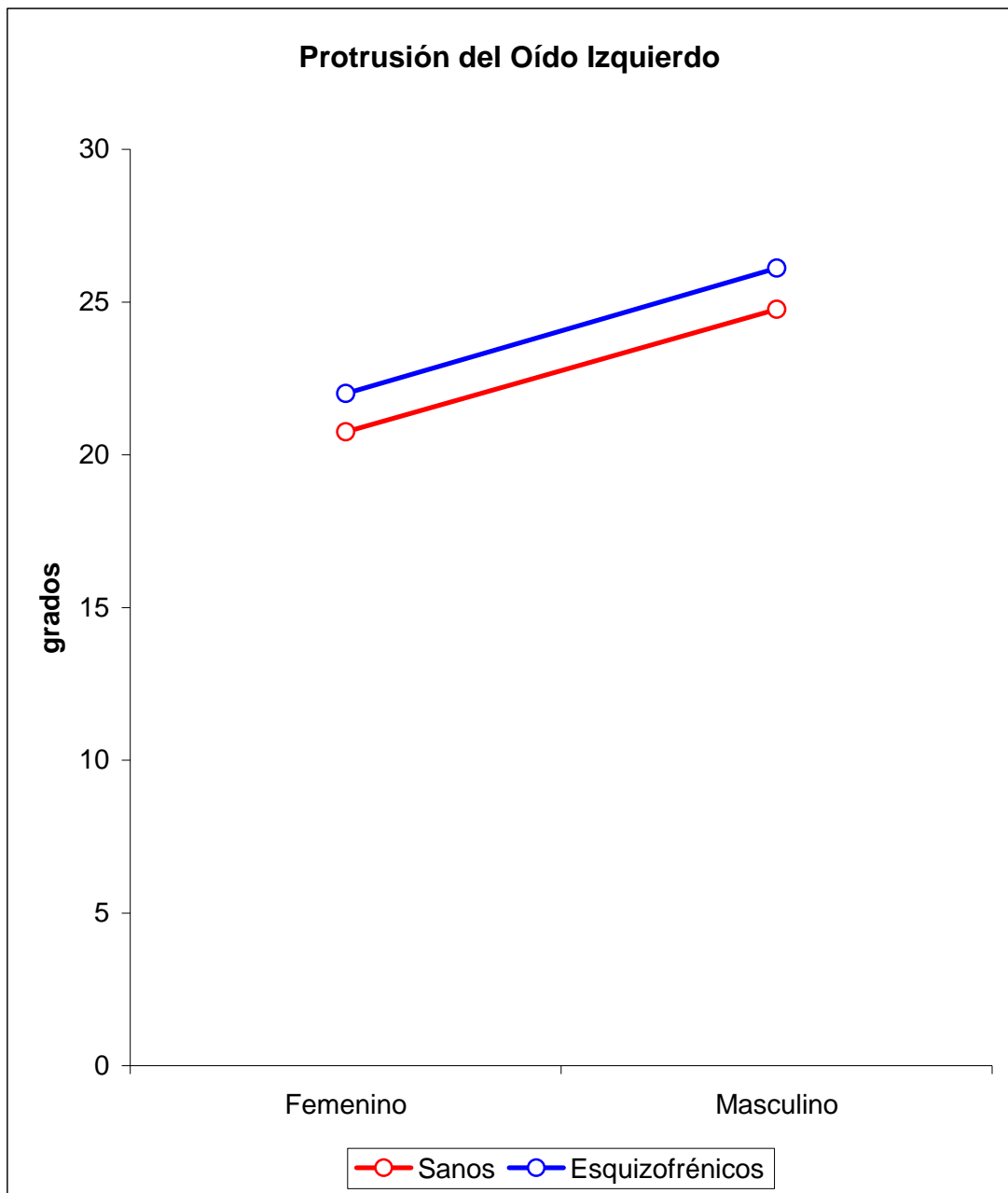


Protrusión del oído derecho: Se mide entre el plano mastoides del cráneo y el antihélix con un goniómetro.

El grado de protrusión de la oreja derecha es mayor en pacientes con esquizofrenia en ambos sexos que en los controles no afectados [ANOVA por sexo, F= 3.16, df= 1, p< 0.07].

Gráfica 34.- PROTRUSIÓN DE OIDO IZQUIERDO

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.006
FEMENINO	20.75 ± 6.5	22.00 ± 7.9	
MASCULINO	24.76 ± 8.6	26.11 ± 8.5	

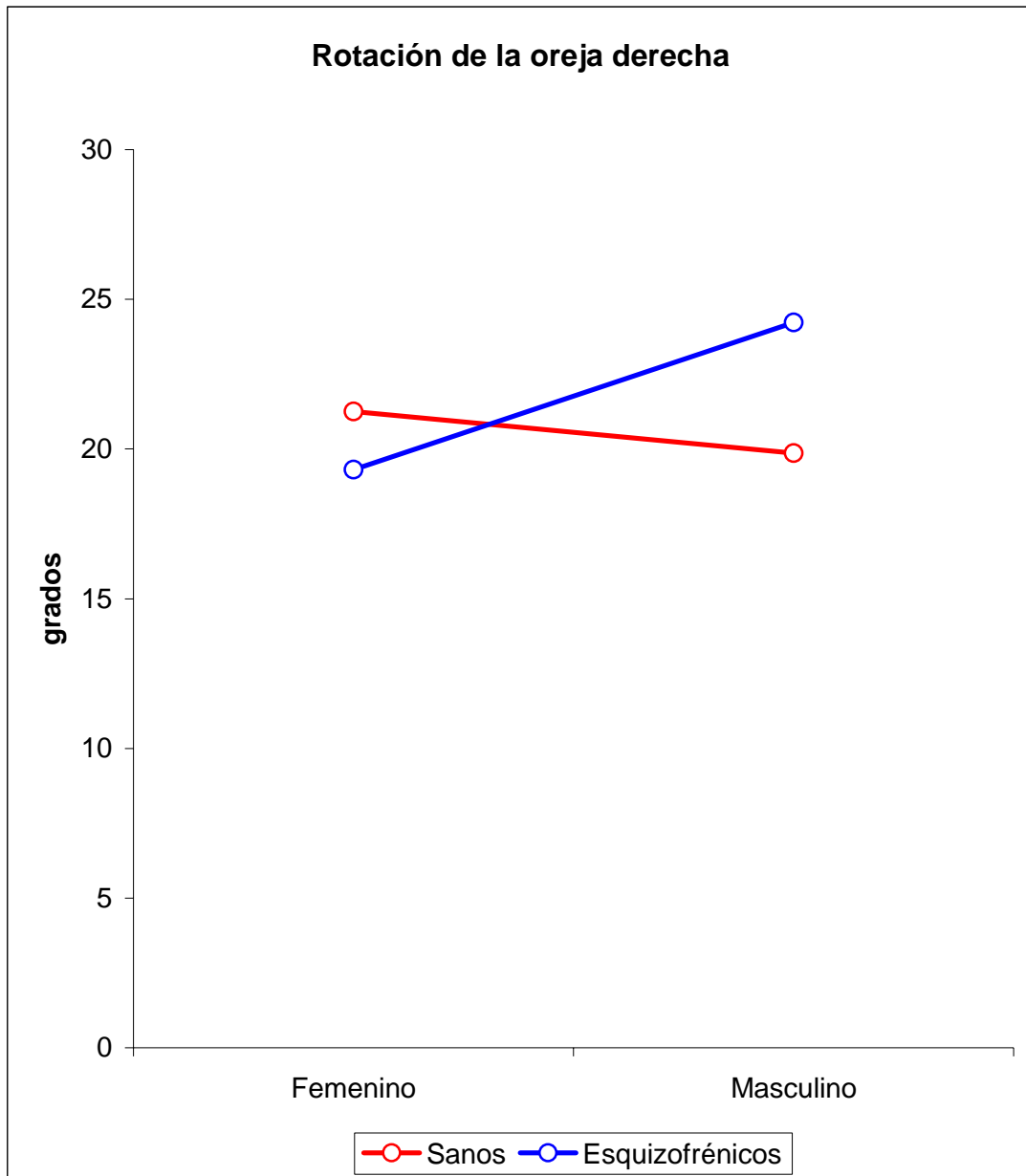


Protrusión del oído izquierdo: Se mide entre el plano mastoides del cráneo y el antihélix con un goniómetro.

De igual manera, el grado de protrusión del oído izquierdo es mayor en individuos portadores de esquizofrenia sin importar el sexo [ANOVA por sexo, $F= 7.71$, $df= 1$, $p< 0.006$].

Gráfica 35.- ROTACIÓN DE LA OREJA DERECHA

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.01
FEMENINO	21.25 ± 6.4	19.31 ± 8.1	
MASCULINO	19.86 ± 6.3	24.22 ± 7.0	

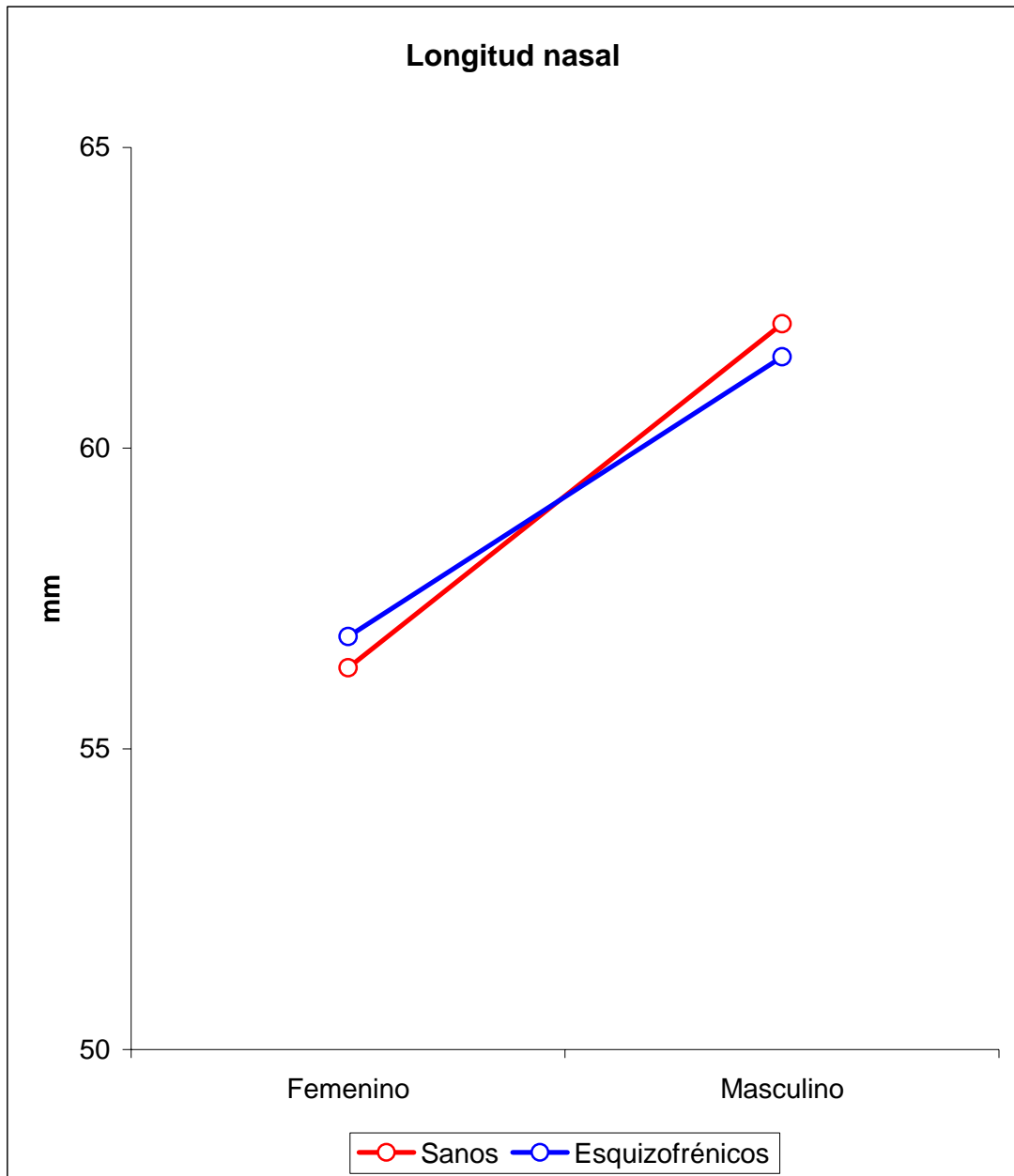


Rotación de la oreja derecha: Es la longitud del eje longitudinal medio de la oreja desde la vertical, colocando el lado más largo de un geniómetro a lo largo de la línea que conecta los dos puntos más remotos del eje medio del oído.

El grado de rotación de la oreja derecha es menor en las mujeres con esquizofrenia comparado con mujeres sanas, todo lo contrario en los hombres esquizofrénicos quienes tienen mayor rotación de la oreja que los hombres no afectados [ANOVA de grupo y sexo, $F= 5.77$, $df= 1$, $p< 0.01$].

Gráfica 36.- LONGITUD NASAL

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	56.35 ± 3.3	56.87 ± 5.9	
MASCULINO	62.07 ± 3.8	61.52 ± 4.0	

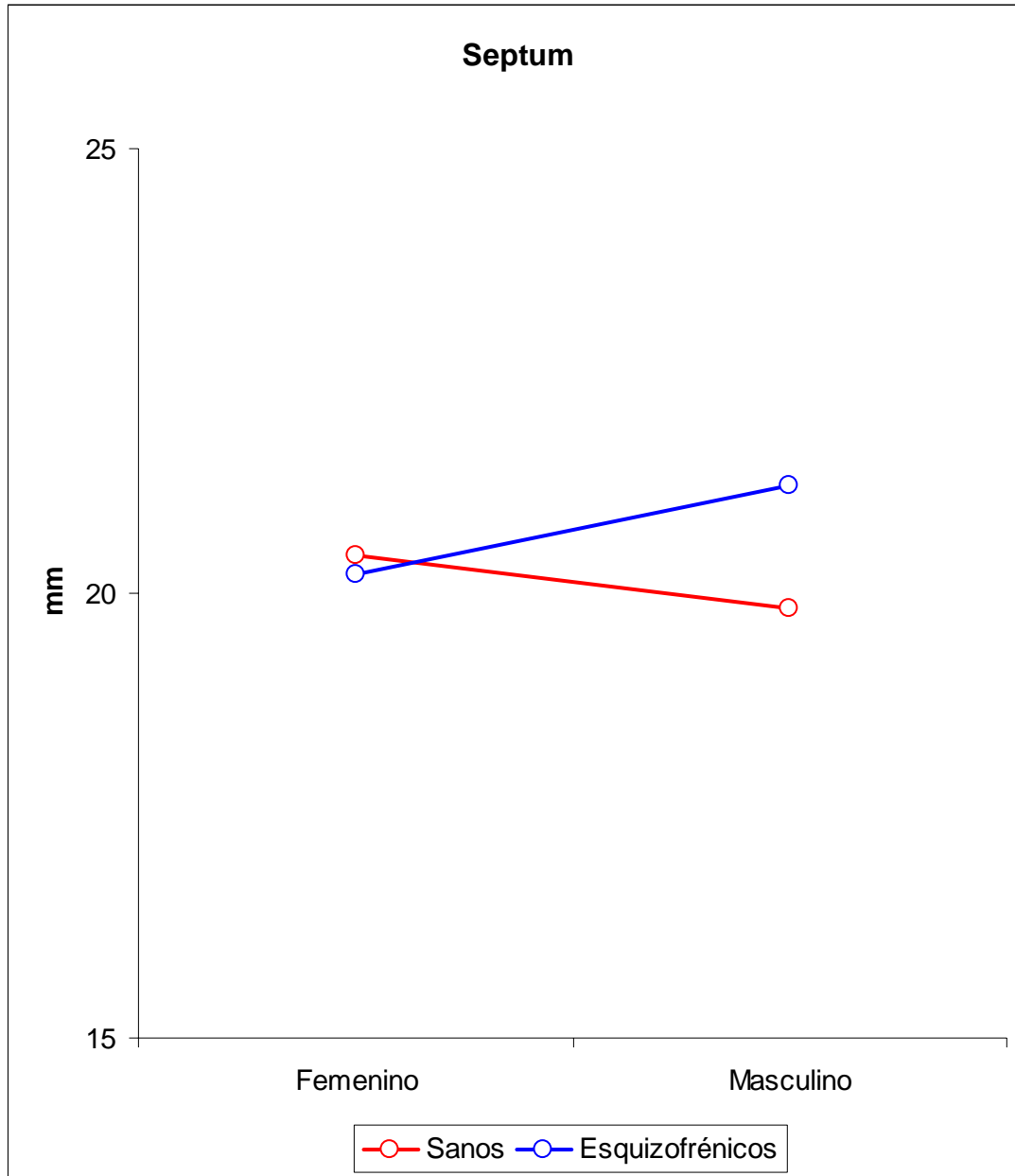


Longitud nasal: Medida de la depresión más profunda de la raíz de la nariz a la concavidad más profunda en la base de la nariz, en un eje vertical.

La longitud nasal es ligeramente mayor en mujeres con esquizofrenia y ligeramente menor en hombres con esquizofrenia, con respecto a los hermanos no afectados [ANOVA por sexo, F= 37.46, df= 1, p< 0.0001].

Gráfica 37.- SEPTUM

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.05
FEMENINO	20.42 ± 2.3	20.22 ± 2.1	
MASCULINO	19.83 ± 1.5	21.21 ± 2.4	

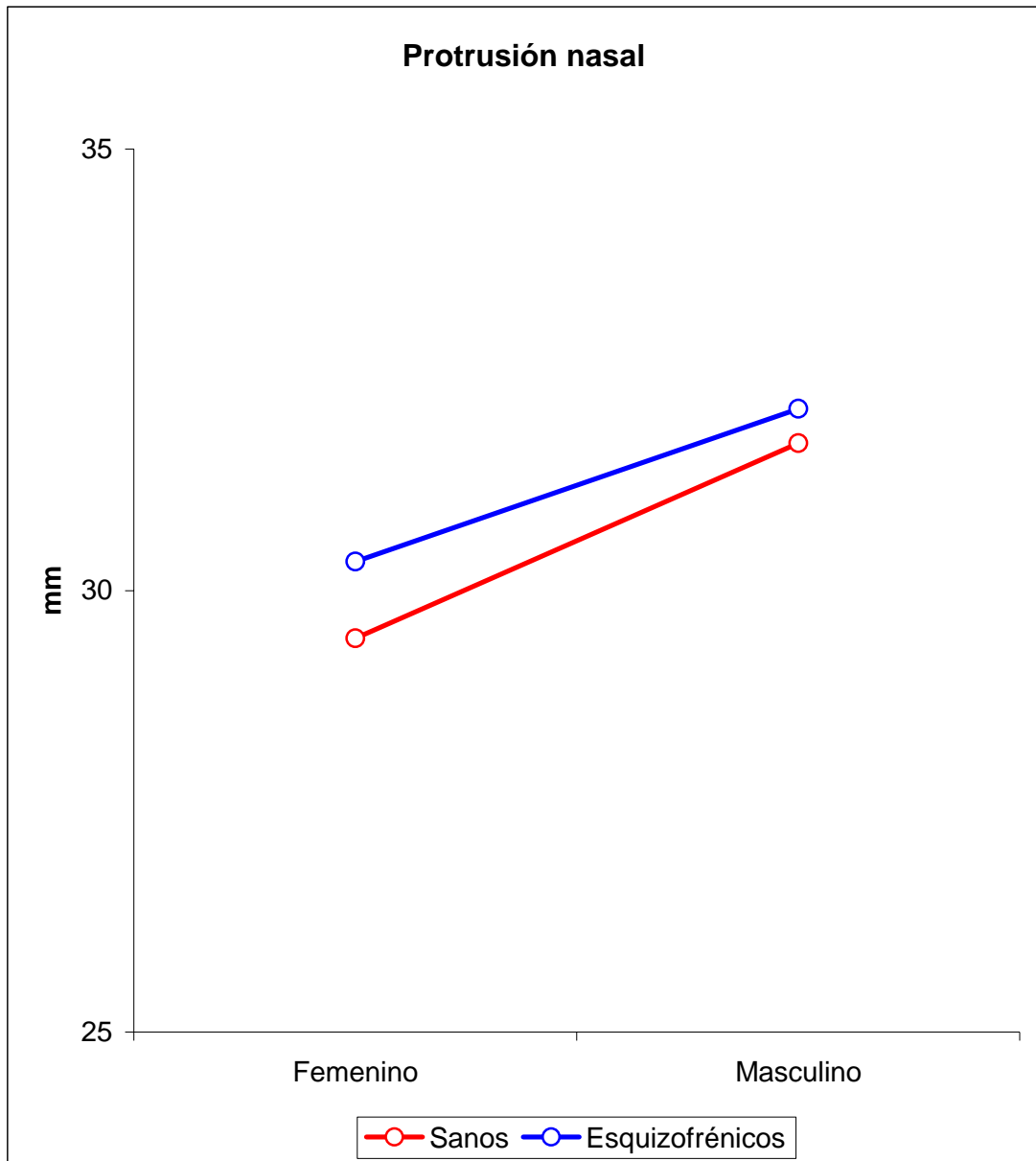


Septum (longitud de la columna): Se mide la cresta de la columna desde la base de la nariz (subnasion) al punto más anterior de la columna al nivel de la punta de cada ala nasal.

El septum es ligeramente menor en femeninos con Esquizofrenia, pero notablemente mayor en masculinos con esquizofrenia, comparados con los hermanos sanos del mismo sexo [ANOVA por grupo, $F= 3.88$, $df= 1$, $p < 0.05$].

Gráfica 38.- PROTRUSIÓN NASAL

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	29.46 ± 2.7	30.33 ± 2.8	
MASCULINO	31.67 ± 1.8	32.06 ± 2.7	

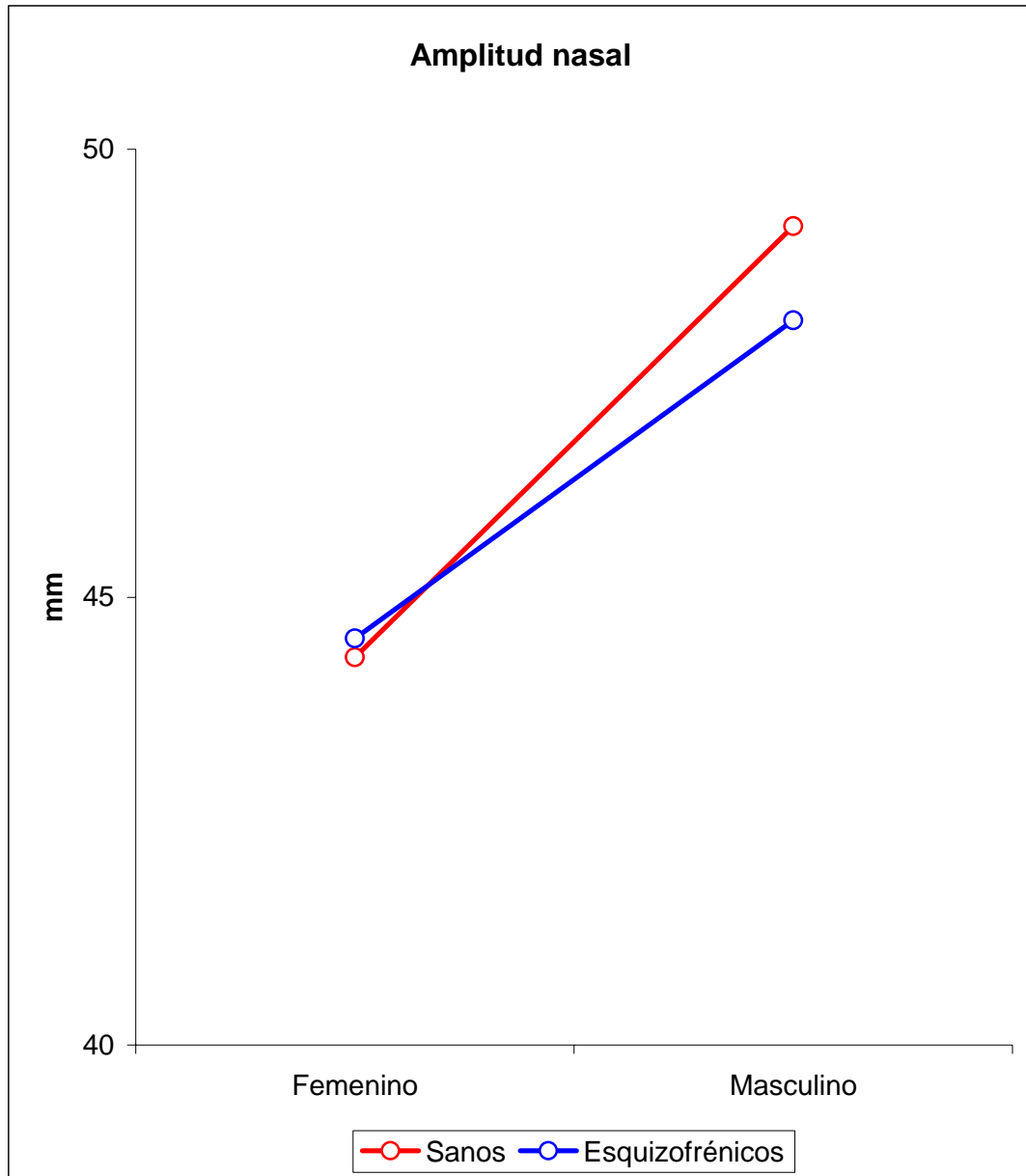


Protrusión nasal: Se mide desde la punta de la nariz (pronasal) a la concavidad más profunda en la base de la nariz (subnasion) en una línea recta.

La protrusión nasal es mayor en los individuos con esquizofrenia de ambos sexos [ANOVA por sexo, F= 17.17, df=1, p< 0.0001].

Gráfica 39.- AMPLITUD NASAL

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	44.33 ± 2.8	44.54 ± 3.1	
MASCULINO	49.14 ± 3.5	48.09 ± 3.4	

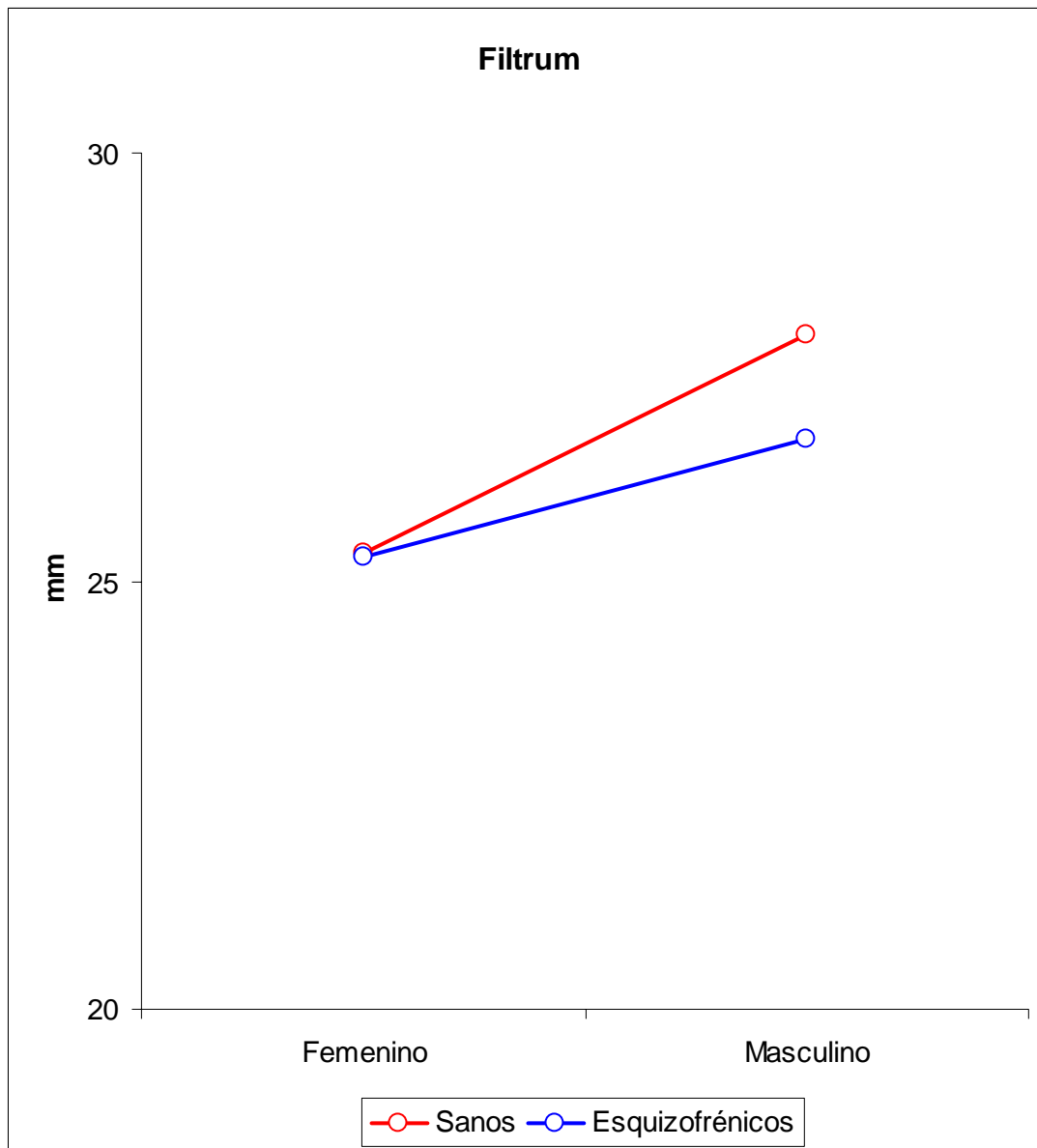


Amplitud Nasal: Se mide desde el borde más lateral de un ala al borde más lateral de la otra.

La amplitud nasal tiende a ser menor en individuos con esquizofrenia si son del sexo masculino [ANOVA por sexo, $F= 50.96$, $df= 1$, $p< 0.0001$].

Gráfica 40.- FILTRUM

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	25.33 ± 2.3	25.28 ± 2.5	
MASCULINO	27.88 ± 1.7	26.66 ± 3.3	

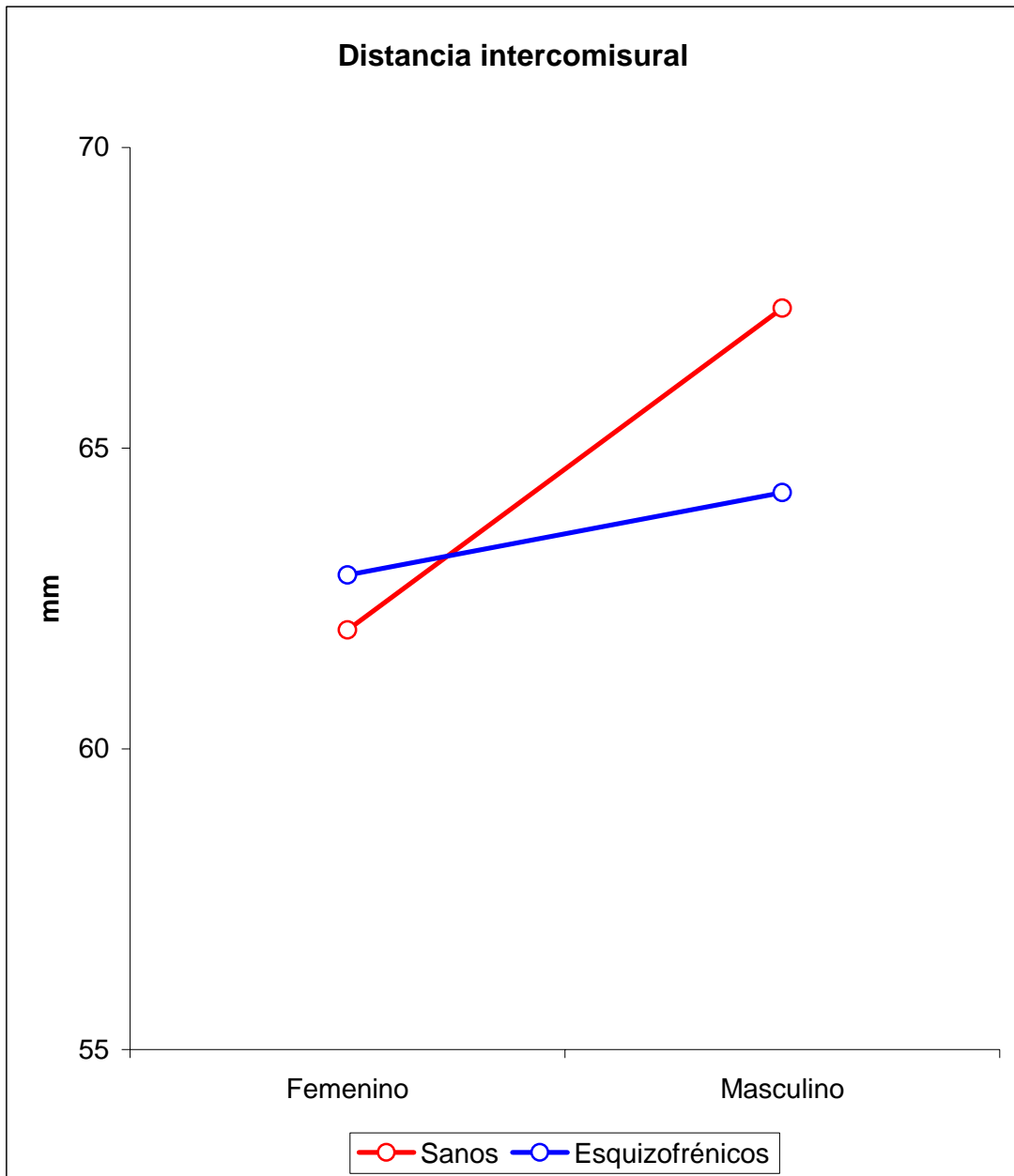


Filtrum: De la base de la nariz (subnasion) al borde superior de la línea media del labio superior (surco nasogeniano)

El filtrum tiene fuerte tendencia a ser menor en individuos con esquizofrenia que sus hermanos no afectados [ANOVA por sexo, F= 16.09, df= 1, p< 0.0001].

Gráfica 41.- DISTANCIA INTERCOMISURAL

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.0001
FEMENINO	61.98 ± 3.0	62.89 ± 4.9	
MASCULINO	67.33 ± 3.7	64.26 ± 5.1	

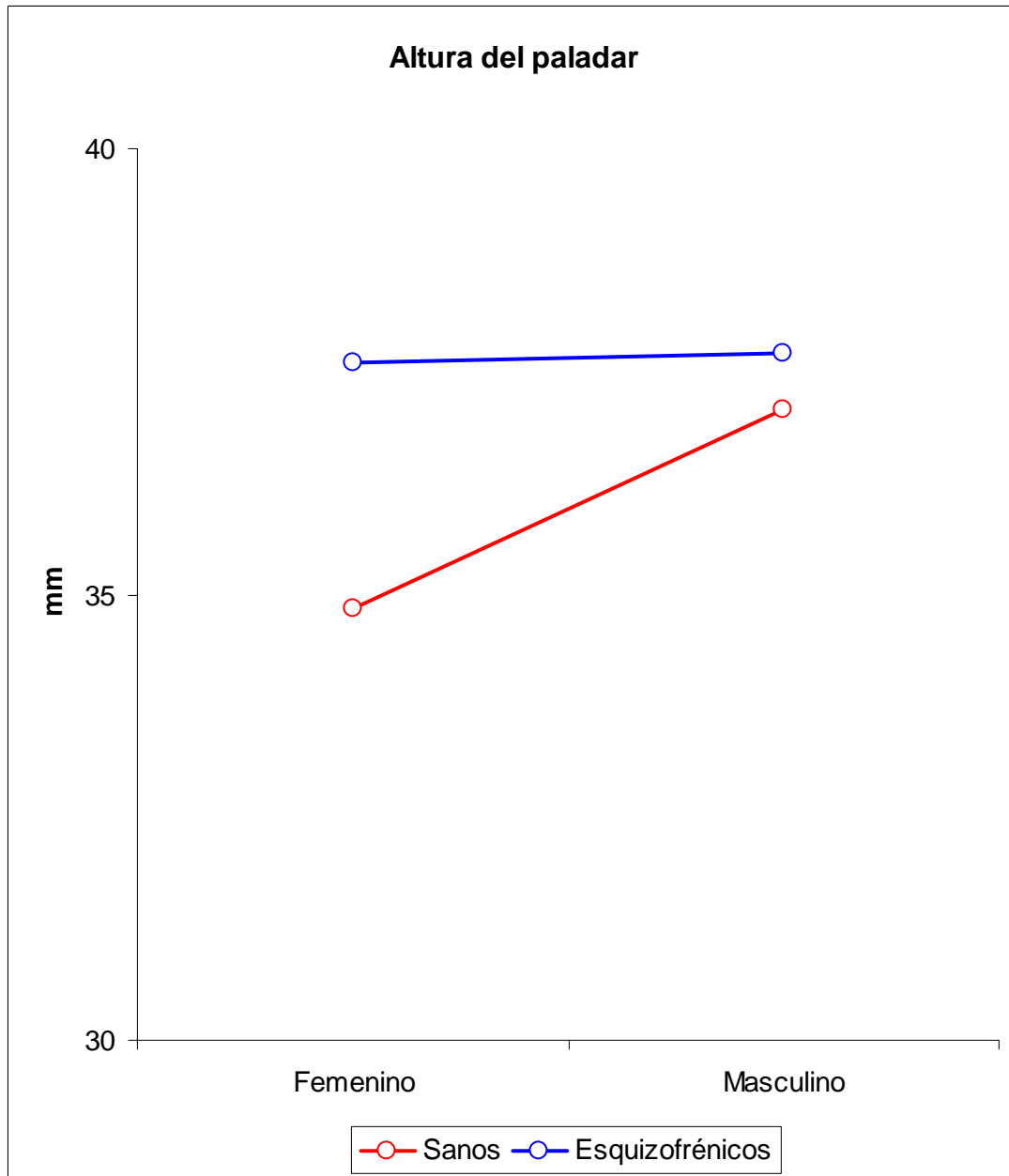


Distancia intercomisural: Se mide de una comisura a la otra.

La distancia intercomisural tiende a ser menor en los individuos con esquizofrenia y del sexo masculino, no así en su contraparte femenina, que es ligeramente mayor en las mujeres con esquizofrenia [ANOVA por sexo, $F= 16.36$, $df= 1$, $p< 0.0001$; ANOVA por grupo y sexo, $F= 5.76$, $df= 1$, $p< 0.01$].

Gráfica 42.- ALTURA DEL PALADAR

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.09
FEMENINO	34.85 ± 6.3	37.6 ± 6.2	
MASCULINO	37.07 ± 3.5	37.71 ± 5.0	

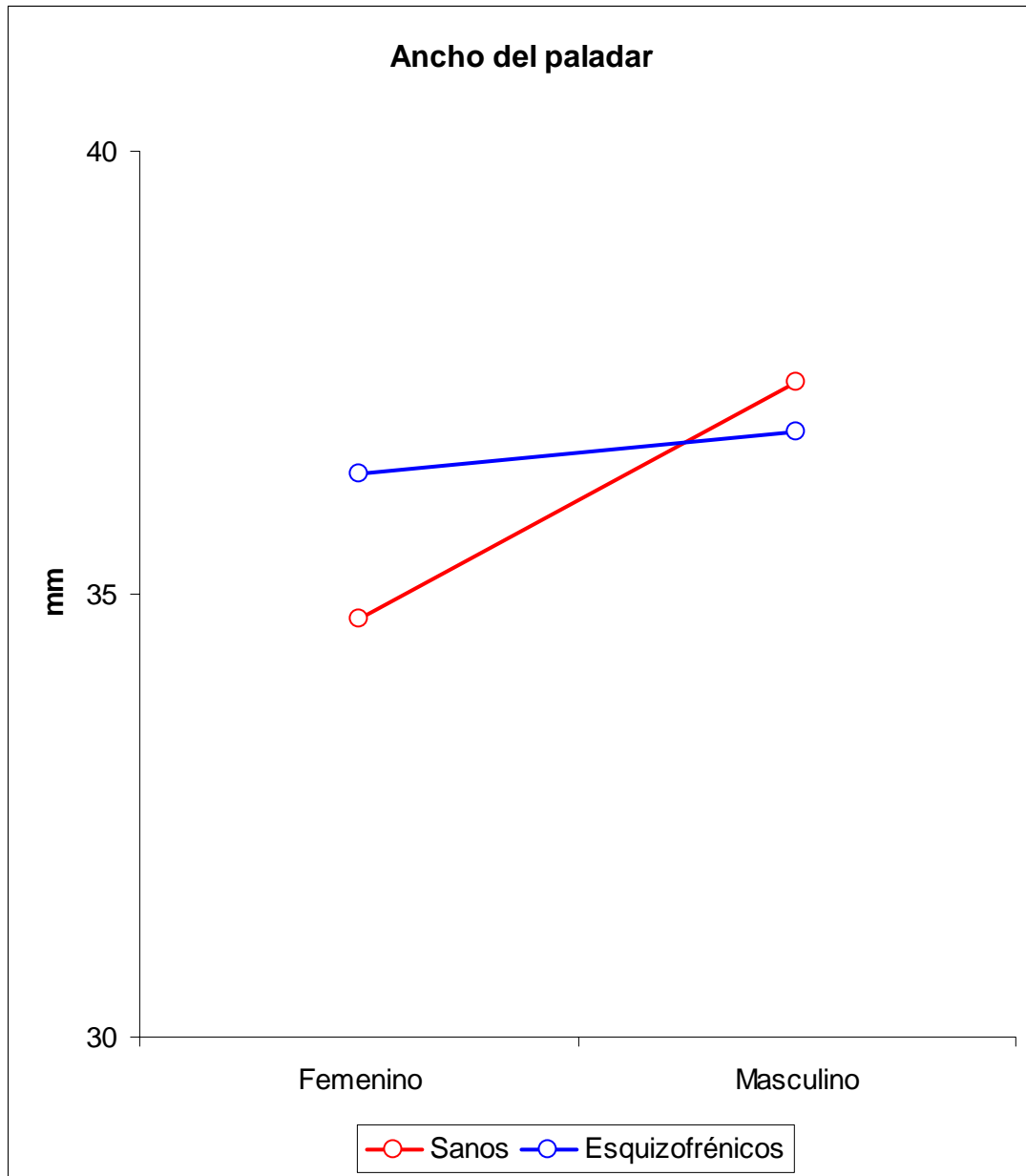


Altura del paladar: Mide la distancia más corta entre la línea media de el cruce del paladar blando y duro y el plano establecido por otros puntos de referencia, como el trazado en la longitud del paladar y el ancho de la misma.

La altura del paladar de los pacientes con esquizofrenia tiende a ser mayor que el grupo control, haciendose notar que entre ambos sexos de pacientes, no varía la altura del mismo [ANOVA por grupo, F= 2.84, df= 1, p< 0.09].

Gráfica 43.- ANCHO DEL PALADAR

SEXO	SANOS	ESQUIZOFRÉNICOS	VALOR (P)
	PROMEDIO ± D.E.		P < 0.02
FEMENINO	34.73 ± 3.9	36.36 ± 3.7	
MASCULINO	37.4 ± 2.5	36.83 ± 4.3	



Ancho del paladar: Se mide la distancia entre el primer molar permanente del maxilar del lado derecho y el primer molar del lado izquierdo en la línea cervical lingual.

La anchura del paladar es mayor en pacientes con esquizofrenia del sexo femenino que en las hermanas no afectadas, en cambio en el sexo masculino la diferencia es muy escasa y es menor que la de los hermanos no afectados del mismo sexo [ANOVA por sexo, $F= 5.15$, $df= 1$, $p< 0.02$; ANOVA por grupo y sexo, $F= 2.50$, $df= 1$, $p< 0.11$].