



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"**

**TESIS:**

**Anomalías Físicas Menores en pacientes con diagnóstico de  
Esquizofrenia, Trastorno Bipolar y Trastorno Depresivo Mayor**

Que para obtener el grado de  
**ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**PRESENTA**

**Dra. Isabel Lizarindari Espinoza Luna**

TUTOR teórico:

Dr. Francisco Romo Nava

---

TUTOR metodológico:

Dr. Carlos Cruz Sabas

---

CIUDAD DE MÉXICO, mayo 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

Gracias a mi mamá y papá, a mis hermanas por TODO,

Al Dr. Romo y al Dr. Cruz por la sugerencia de este tema y los conocimientos transmitidos en sus respectivas áreas.

<b>CONTENIDO</b>	<b>pág</b>
• MARCO TEÓRICO	3
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
• PREGUNTAS DE LA INVESTIGACION	34
• JUSTIFICACIÓN	34
• HIPOTESIS:	34
• OBJETIVOS	35
• MATERIAL Y MÉTODOS	35
• IMPLICACIONES ÉTICAS	40
• RESULTADOS	41
• DISCUSION	50
• CONCLUSION	53
• Bibliografía	55
ANEXOS	
• Anexo 1	60
• Anexo 2: inventario Waldrop	65
• Anexo 3	67

## MARCO TEÓRICO

Se desconoce la etiología *per se* de los trastornos psiquiátricos. En la última década se ha planteado que diversos procesos implicados en el neurodesarrollo pueden jugar un importante papel en la génesis de los trastornos psiquiátricos.

Una posible explicación, como lo propone la teoría denominada “alteración en el neurodesarrollo” apoyada por diversos autores en la que explica el antecedente de una alteración durante la génesis e integración del cerebro durante la gestación del individuo el cual podría explicar la etiología o predisposición para desarrollar de algún trastorno psiquiátrico. El cerebro y la piel provienen de la misma capa germinal: el ectodermo. Si existe una alteración en el neurodesarrollo durante la gestación que predisponga a la posibilidad de presentar alguna enfermedad psiquiátrica por consiguiente debe de existir algún indicio en la piel.

Es por eso que las AFM nos podrían proporcionar información respecto a lo acontecido durante el neurodesarrollo del individuo existiendo la posibilidad de que estas sean marcadores biológicos que permitan un entendimiento e intervención integral para estas enfermedades psiquiátricas.

### **Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Bipolar y Esquizofrenia Paranoide**

#### a) Trastorno Depresivo Mayor

También conocida como depresión mayor, depresión unipolar o depresión clínica, se da en el paciente que tiene uno o más episodios depresivos mayores. Si el episodio es único, el diagnóstico es trastorno depresivo mayor de episodio único, mientras si ha habido más de un episodio, se diagnostica trastorno depresivo mayor recurrente. El término depresión unipolar indica que el estado de ánimo se mantiene en un solo polo emocional, sin existencia de períodos de elevación del estado de ánimo (mania).<sup>1</sup>

De acuerdo a los criterios que establecen tanto el DSM-IV como el CIE-10 para el trastorno depresivo mayor es la presencia de por lo menos cinco de los síntomas siguientes, durante al menos dos semanas: Estado de ánimo triste, disfórico o irritable durante la mayor parte del día y durante la mayor parte de los días, anhedonia o disminución de la capacidad para disfrutar o mostrar interés y/o placer en las actividades habituales, disminución o aumento del peso o del apetito, Insomnio o hipersomnia, enlentecimiento o agitación psicomotriz, astenia (sensación de debilidad física), sentimientos recurrentes de inutilidad o culpa, Pensamientos recurrentes de muerte o ideas suicidas, repercutiendo en el ambiente del individuo y no se debe a consumo de sustancias ni tampoco a alguna patología orgánica.

#### b) Trastorno Bipolar tipo I

El trastorno bipolar , es el diagnóstico psiquiátrico que describe un trastorno del estado de ánimo caracterizado por la presencia de uno o más episodios con niveles anormalmente elevados de energía, cognición y del estado de ánimo. Clínicamente se refleja en presencia de síntomas de elevación del estado del ánimo (leve a grave) junto con episodios alternantes de depresión o hipomanía de tal manera que el afectado suele oscilar entre la euforia y la tristeza de una manera mucho más marcada que las personas que no padecen esta patología.<sup>2</sup>

Por lo general tiene expresión por un desequilibrio electroquímico en los neurotransmisores cerebrales. Adicionalmente, debido a las características del trastorno bipolar, los individuos tienen más riesgo de mortalidad por accidentes y por causas naturales como las enfermedades cardiovasculares.<sup>3</sup>) A pesar de ser considerado un trastorno crónico y con una alta morbilidad y mortalidad, una atención integral que aborde todos los aspectos implicados: biológicos, psicológicos y sociales, puede conseguir la remisión total de las crisis, de ahí la gran importancia de que el diagnóstico del afectado sea correcto.

Las alteraciones genéticas serían las responsables últimas de producir una alteración en el balance de determinados neurotransmisores implicados en la regulación del afecto como son la noradrenalina, acetilcolina, serotonina, GABA, sustancias encargadas de transmitir los mensajes de una neurona a otra en los circuitos nerviosos que controlan el estado de ánimo (sistema límbico).

### c) Esquizofrenia Paranoide

La esquizofrenia paranoide es un trastorno psiquiátrico que se caracteriza por la presencia de ideas delirantes y alucinaciones, un lenguaje incoherente, un comportamiento desorganizado, aplanamiento afectivo o presencia de abulia así como pérdida del contacto con la realidad. Suele iniciar a entre los 15 y 30 años. Las causas no se conocen con exactitud.

Una de las hipótesis señaladas es la existencia de un desequilibrio químico de ciertas sustancias del cerebro (serotonina y dopamina) afectando la manera en que el cerebro de una persona reacciona ante los estímulos.<sup>2-3</sup>

La presencia en un individuo de alguna AFM es un indicador físico de lo ocurrido durante su gestación.

## **Desarrollo del Sistema Nervioso Central**

El Sistema Nervioso, el más completo y desconocido de todos los sistemas que conforman el cuerpo humano, asegura diversas funciones de control del organismo. Es capaz de recibir e integrar innumerables datos procedentes de los distintos órganos sensoriales y motores para lograr una respuesta del cuerpo y un funcionamiento del individuo. Además, es el responsable de las funciones cognitivas, como la memoria, las emociones o las voliciones.<sup>4-5</sup>

Su constitución anatómica es muy compleja, y las células que lo componen, a diferencia de las del resto del organismo, carecen de capacidad regenerativa. Los estudios sobre el desarrollo del sistema nervioso central son potencialmente importantes no sólo por que esclarecen el funcionamiento del cerebro, sino también por que muchas enfermedades neurológicas y psiquiátricas parecen tener su origen en alguna alteración del neurodesarrollo. La mayoría de estas alteraciones dan pie en algunas ocasiones a malformaciones que corresponden a anormalidades causadas por procesos fallidos durante la embriogénesis; disrupciones ó procesos displásicos. Entre los primeros eventos visibles que siguen a la fecundación, están una serie de divisiones celulares mitóticas llamadas *segmentación*, el óvulo fecundado se divide en dos células, después en 4, 8, etc. La segmentación forma una esfera hueca llamada *blástula*, formada de una capa de cientos de células pequeñas. El estado de segmentación termina con la formación de la blástula de acuerdo a lo descrito por Carlson como lo describe en su obra <sup>4</sup> señalando que el desarrollo normal del Sistema Nervioso Central es indispensable; y que previo a la génesis de éste, el embrión se implanta en el endometrio al comienzo de la segunda semana, empiezan a producirse cambios importantes en la masa celular, así como en el trofoblasto para formar el epitelio (epiblasto) y una segunda capa (hipoblasto). Cuando inicia la tercera semana de gestación, el embrión entra en el periodo de gastrulación durante el cual se establecerán las tres capas embrionarias. La gastrulación humana sigue el patrón que se ha observado en las aves al existir gran cantidad de vitelo en los huevos de las aves, el embrión forma las capas germinales primarias en tres discos superpuestos similar a una pila de monedas. Todas las capas embrionarias derivan del epiblasto y una evidencia de la gastrulación es la formación de la estría primitiva, la cuál fue originada por la convergencia de las células epiblasticas y con la aparición de esta estría se identifican el eje anteroposterior y laterales del embrión.<sup>4</sup>



La característica más sobresaliente en la gastrulación humana es la formación del mesodermo. Después de que la estría primitiva esta bien establecida, la mayoría de las células que pasan por ella, se extienden entre el epiblasto y el hipoblasto para formar el mesodermo embrionario. El nódulo primitivo, localizado en el extremo caudal de la estría primitiva, es la fuente de las células que darán origen a la notocorda.<sup>5</sup> en el que la inducción primaria del sistema nervioso provoca la formación de la placa neural de ectodermo engrosado que la cubre para plegarse y formarse el tubo neural. El cierre de éste se produce primero en la región en la que aparecen los primeros somitas y se extienden hacia ambas regiones (rostral y caudal).<sup>4</sup> La notocorda, es el cordón celular que corre a lo largo del eje longitudinal del embrión ventral al sistema nervioso central. Aunque desde el punto de vista filogenético y ontogenético, esta desempeña la función como el centro primario de procesos como las inducciones que transforman las células embrionarias, en células especializadas en tejidos y órganos específicos.<sup>4-5</sup>

Las señales inductivas proceden de esta estructura, la notocorda, la cual esta encargada de : 1) estimulan la conversión del ectodermo superficial en tejido neural 2) especifican la identidad de las células localizadas en la placa del suelo 3) transforman ciertas células mesodérmicas de los somitas en cuerpos vertebrales 4) favorecen primeras fases de desarrollo del páncreas.<sup>4</sup> Además como sabemos gran parte del ectodermo dorsal de los embriones en fase de gastrulación produce una proteína de señal, la proteína 4 morfogenética ósea (BMP-4) que es la que inhibe al ectodermo dorsal para no formar tejido neural.<sup>5</sup> Los inductores neurales como la nogina y la cordina bloquean a la proteína BMP-4, permitiendo así la formación de tejido neural (placa neural). La placa neural inducida desarrolla características del prosencéfalo, mientras que el ectodermo neural inducido por el factor 8 de crecimiento de los fibroblastos (FGF-8) forma la placa neural caudal (médula espinal). El ectodermo inducido tanto por la nogina y el FGF-8 desarrolla las características del prosencéfalo y rombencéfalo.<sup>4</sup> Poco después de la inducción neural, la placa neural

comienza a plegarse para dar origen al tubo neural. Cuando el tubo neural se acaba de cerrar y se está separando del ectodermo cutáneo general, una población celular denominada cresta neural sale de la parte dorsal del tubo neural y comienza a extenderse por todo el cuerpo del embrión. Esta cresta neural da lugar a una gran cantidad de estructuras del embrión y su relevancia es tal, que se ha denominado la cuarta capa germinal del cuerpo humano.<sup>4-5</sup>

Según esta teoría que postula la posibilidad de una alteración o modificación ocurrida durante el neurodesarrollo; en el que existe una desorganización neuronal y donde se modifica de la migración neuronal durante el segundo trimestre de la gestación. Esto provocaría posicionamientos celulares anómalos que darían lugar a patrones de conectividad alterados cuando las neuronas establecen sus redes, ocupando un lugar diferente al que de no haberse presentado esta alteración hubiese ocupado originalmente.

Es así que, al identificar algún fenotipo con características peculiares y no propias de la población, podría funcionar como un marcador biológico.

### **Anomalías Físicas Menores (AFM)**

Las anomalías físicas menores (AFM) son variantes morfológicas inespecíficas producidas durante la gestación, es decir, ligeras desviaciones de algunas de las características físicas externas de los individuos, que no representan una consecuencia médica seria ni un conflicto estético<sup>6</sup>. Se están realizando investigaciones debido a la búsqueda de asociación entre algún defecto en durante el neurodesarrollo y la existencia de algunos trastornos psiquiátricos pudiendo así definirse un probable marcador biológico que nos proporcionara información temprana en el diagnóstico y pronóstico.<sup>6-7</sup>.

Si se entiende a la esquizofrenia , trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor como enfermedades que pudiera explicar su origen debido a una alteración del neurodesarrollo en los primeros meses de vida intrauterina, las AFM podrían como un marcador biológico válido en su evaluación, y al igual que los dermatoglifos, ser vistos como indicios “fósiles” que reflejarían el ambiente in útero. Podrían servir como una medida indirecta de la existencia de una alteración de las estructuras que se relacionan en su origen embriológico con el Sistema Nervioso Central, o bien con aquellas que pertenecen a campos de desarrollo embrionario adyacentes a las estructuras cerebrales.<sup>7</sup>

Se ha considerado que las anomalías físicas menores aparecen durante el neurodesarrollo en el primer e inicios del segundo trimestre de gestación<sup>4 8</sup>. Además, han sido considerados como indicadores en problemas de conducta y trastornos psiquiátricos.<sup>9</sup> Se debe señalar que con todo lo revisado previamente, entenderemos que al nacimiento de un individuo ya estarán presentes las AFM, sólo que existiría la necesidad de identificar minuciosamente, algunas de estas alteraciones dérmicas, en las que en ocasiones son muy evidentes como la ausencia de un pabellón auricular, polidactilia o alguna otra, sobre todo aquellas que requieren ser necesariamente cuantificadas antropométricamente como el perímetro cefálico, talla, longitud de extremidades entre otras, las cuales se están identificando con mayor precisión para trastornos psiquiátricos del afecto.

Las Anomalías físicas menores predisponen a trastornos de la conducta, teniendo en cuenta que en útero el feto es expuesto a diversos factores que afectan su desarrollo, como el micro y macroambiente en el cual esta en contacto los 9 meses previo a su nacimiento, como la cantidad de liquido amniótico (oligo o polihidramnios) que en cualquiera de las dos entidades se conoce que ocasiona alguna deformación en el feto<sup>4</sup>; y son estas influencias las responsables de aberraciones triviales que en la vida cotidiana no se les presta la atención suficiente y que proporcionan mucha información. Sin embargo, el origen de estas

anormalidades con exactitud no está claro, por los diversos y diferentes factores que intervienen durante la gestación, entre ellos los ambientales y genéticos.<sup>4, 10</sup>

De los primeros autores en describir características diferentes y evidentes morfológicamente en pacientes con psicosis y a lo que actualmente conocemos como AFM, fue Kraepelin en 1896 describiéndolo en su obra que realizó sobre la *dementia præcox* señaló los “signos de degeneración que con frecuencia observaba en sus pacientes: pequeñez o deformidad del cráneo, *habitus infantiloide*, pérdida de dientes, orejas deformadas.” , que eran precisamente defectos sutiles en la formación de diversas estructuras, no sólo de distribución cráneo-facial, sino también periférica, cuya presencia ha sido llamativa para los clínicos.

Es por eso que las AFM para considerarlas dentro de este concepto, no deben implicar una consecuencia médica seria ni un conflicto estético en el individuo. Incluyen diversos signos como la implantación baja de las orejas, la distancia larga entre los ductos lacrimales (telecanto), clinodactilia del 5° dedo, etc. La mayoría de éstas, desde un punto de vista etiológico, corresponden a malformaciones, es decir anormalidades causadas por uno o más procesos del desarrollo embrionario fallidos o inadecuados (p. ej. hipertelorismo, úvula bífida, cuello corto, etc.). Sin embargo, otras pueden ser deformaciones (producidas por estímulos mecánicos aberrantes que distorsionan estructuras normales, como el caso de la micrognatia, pliegues anómalos o piel redundante), disrupciones (defectos estructurales causados por la destrucción de tejido previamente sano. Por ejemplo: hoyuelos cutáneos sacros, preauriculares, humerales) o displasias (organización o función celular anormal de un tejido específico, que resulta en cambios estructurales, es el caso de la braquidactilia, uñas irregulares y algunos nevus).<sup>11</sup>. Sin embargo, es aquí donde la presencia de alguna deformación ocurrida al feto in útero se vera presente como una AFM e interviniendo marcadores genéticos, epigenéticos y ambientales (micro y macro ambiente). El momento exacto en el que ocurrieron estas alteraciones dependerá la severidad de las

anomalías, recordando que durante el primer trimestre de gestación lo que anatómica y funcionalmente no es compatible con la vida, no permite la finalización a término de la gestación<sup>4</sup>. Mientras que las AFM pueden tener una base genética, también pueden ser causados por factores en el ambiente fetal: anoxia, hemorragia o infección. Las AFM se han asociado con trastornos del embarazo y se cree por algunos como un marcador de insultos al desarrollo fetal neural hacia el final del primer trimestre.<sup>7, 10</sup>. Es por eso que algunos autores los clasifican como indicios indirectos del desarrollo cerebral<sup>12-13</sup>.

Actualmente existe la evidencia suficiente que demuestra la prevalencia de las AFM es elevada en gente con trastornos en el neurodesarrollo comparados con los controles.<sup>6, 14-18</sup>

Se puede concluir que las AFM pueden ser un marcador biológico de rasgo que nos ayude a caracterizar a pacientes con algún trastorno psiquiátrico como la esquizofrenia, bipolaridad y la depresión o que tienen predisposición a presentar ciertas características clínicas relacionadas, pero se precisa desarrollar un instrumento de medición que incluya medidas antropométricas objetivas para poder compararlas con las variantes fenotípicas de cada grupo étnico, además de realizar estudios de genética para tratar de determinar cuáles de esas variantes son determinadas genéticamente y cuales se han visto influidas por un factor ambiental o por la interacción de estos dos factores<sup>19-21</sup>. Además la información documentada respecto a las AFM en trastornos psiquiátricos generalmente se apoya en el modelo de la existencia de una alteración en el desarrollo neurológico, que postula que tanto factores genéticos y ambientales contribuyen a los cambios cerebrales estructurales y funcionales en los períodos fetal y perinatal, existiendo la probabilidad de ser un factor predisponente para las mismas.

**EXISTEN** ya algunas investigaciones para la Esquizofrenia, y aún muy pocas para los trastornos afectivos, donde se ha comenzado el estudio de la relación entre las AFM y los padecimientos mentales.

## **ESCALA DE WALDROP**

La escala de anomalías físicas de Waldrop ha sido el instrumento más empleado en estudios cuyo objetivo ha sido evaluar la existencia de AFM por décadas, es la evaluación desarrollada por Waldrop y asociados para el uso que estandariza la medición en 18 diferentes ítems las cuales evalúa la presencia o ausencia de anomalías físicas menores en la cabeza, oídos, boca y pies.<sup>13</sup>

El instrumento más utilizado por diversos autores para calificar las mismas y a la cual se le han hecho múltiples modificaciones a los ítems, en los que se agregaron información respecto a la variable evaluada<sup>3, 7, 20, 22</sup> por ejemplo, en la región de cráneo se han añadido medidas antropométricas las cuales permiten la apreciación de una alteración o que pertenece a cierto tipo de variación de esta región como la trigonocefalia. Aunque se considera confiable y con buena consistencia interna, hay muchas limitaciones en la interpretación de los resultados y algunos autores consideran que tiene algunos problemas como los descritos por otros autores como Trixler, Trenyi, Sikov y Akabaliev.<sup>21, 23-24</sup>

En una publicación reciente se reportó una consistencia pobre al mostrar fallos de esta escala, por el reporte de los datos que los cuales son subjetivos de acuerdo a la percepción del evaluador al momento de identificar las AFM en el evaluado siendo incapaz de llevar a cabo la separación semidistribucional entre ellos.<sup>24-25</sup> Es por eso que algunos autores como Trixler y Tényi lo discutieron en el 2000, y concluyeron que el problema básico respecto a esta escala es que al ser pocos los datos proporcionados por la misma, es decir, calificando únicamente la presencia o ausencia de la anomalía física menor ocasiona que los datos sean insuficientes para lograr identificar con mayor exactitud la misma y que pudo haber surgido durante y después de la organogénesis, es por eso que concordando con esta conclusión, muchos autores han preferido modificar la escala como es el caso de

Mehes y Lane e integran una nueva escala, existiendo la posibilidad de escoger otros instrumentos para la evaluación de las AFM <sup>26</sup>.

Akabaliev y Sivkov publicaron en el 2007 los resultados respecto a la consistencia interna de la escala de Waldrop en pacientes con esquizofrenia. <sup>24</sup>. Participaron un total de 76 pacientes con este trastorno (43 hombres, 33 mujeres) y los comparó con 82 controles sanos (42 hombres, 40 mujeres) para un total de 160 participantes. Fueron de origen búlgaro y se examinó las anomalías físicas menores en los estudiados. Las correlaciones entre las AFM presentes fueron bajas para la esquizofrenia, obteniéndose resultados al correlacionar el padecimiento con los ítems de la escala (-0.011) lo que explicaría que los ítems son redundantes, reflejando que el instrumento utilizado no proporcionaba los resultados en el supuesto general, probablemente debido a la heterogeneidad de las anomalías<sup>24</sup>. Para considerar que el instrumento evaluador posee una buena consistencia interna sería que los ítems similares se relacionen entre sí (son consistentes internamente), y que cada uno proporcionara información única y distinguible.

Por lo que al realizar el análisis estadístico, se espera que el resultado de la alfa de Cronbach aumente conforme aumenta la asociación entre los ítems evaluados. Lo que obtuvieron en el 2007 estos autores fue una alfa de Cronbach de 0.35 que indicaba la poca consistencia de este instrumento <sup>24</sup>. Estos resultados indicaron la necesidad de una escala más amplia, descriptiva e informativa de acuerdo a las variantes morfogenéticas existentes de acuerdo a cada población, proporcionando confiabilidad.

En los estudios clínicos realizados se ha encontrado una mayor prevalencia de AFM en pacientes con esquizofrenia comparados con grupos de control.<sup>7, 13, 23, 27</sup>. Estas alteraciones se observan igualmente en pacientes con otros trastornos como retraso mental, autismo, déficit de atención y conducta violenta en la adolescencia, por lo que no se considera que haya una especificidad como tal para la esquizofrenia. Sin embargo, entre los pocos datos sólidos obtenidos que se correlacionan con un mayor número de AFM están: correlación

positiva respecto al género masculino, la existencia de alteraciones cerebrales al realizarles estudios de neuroimagen, la existencia de carga genética para esquizofrenia, el antecedente de complicaciones obstétricas durante el nacimiento<sup>10, 28</sup>. Otros estudios informan sobre una correlación positiva con un bajo ajuste pre mórbido, un inicio más temprano, predominio de síntomas negativos y mayor tendencia para desarrollar discinesia tardía, pero estos datos han tenido resultados que parecen ser contradictorios.



## AFM Y TRASTORNOS AFECTIVOS (TRASTORNO BIPOLAR Y DEPRESION UNIPOLAR)

En cuanto a lo que se conoce en depresión, se han descrito la presencia de anomalías en las redes límbico-tálamo-corticales postulándose esta hipótesis y que se relaciona fisiológicamente con los mecanismos moleculares existentes en el cerebro y que modulan los estados afectivos de cada ser humano. Actualmente, se conoce la existencia de diferencias en los volúmenes del hipocampo de los pacientes con un primer episodio de depresión, depresión mayor recurrente en comparación con sujetos sanos al haber sido examinados con estudios de imagen de alta resolución como los proporcionados por una Resonancia Magnética (RM); en el cual los pacientes varones con un primer episodio de depresión mayor tenían un menor volumen del hipocampo izquierdo en comparación con los sujetos control al igual de género masculino. Además, estos pacientes tenían una significativa asimetría izquierda-derecha en el volumen del hipocampo. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el hipocampo desempeña un papel importante en la fisiopatología de la fase temprana de el Trastorno Depresivo Mayor, especialmente para los pacientes del sexo masculino.<sup>29</sup>

La investigación en este trastorno afectivo aun es limitado y son pocas las evaluaciones de las AFM en pacientes con diagnóstico de depresión unipolar, con y sin síntomas psicóticos.

En un estudio realizado en el 2010 se tenía la hipótesis que en el grupo de pacientes con depresión psicótica presentaría un mayor número de AFM respecto a los controles; se utilizó una versión modificada de la escala de Waldrop, la cual se integraba por 51 items.<sup>30</sup> Se incluyeron mujeres con depresión recurrente unipolar con síntomas psicóticos (n = 50), sin síntomas psicóticos (n = 50) y controles sanos mujeres (n = 50). La hipótesis de esta investigación se aceptó con los resultados obtenidos en el que las mujeres con depresión recurrente y presencia de síntomas psicóticos existían un número mayor de AFM en

comparación con los controles. Con respecto a regiones específicas del cuerpo, se encontró en el grupo de casos con síntomas psicóticos una mayor frecuencia de presencia de AFM en la región de la cavidad oral respecto a el grupo control. Sin embargo no existió una relación significativa entre el padecimiento, la presencia de síntomas psicóticos y el número de AFM encontradas. Estos resultados concuerdan con lo observado, postulándose la relación entre los trastornos psiquiátricos y el antecedente de una alteración durante el neurodesarrollo, aun siendo un trastorno multifactorial como lo son los trastornos psiquiátricos.<sup>30</sup>

En México no se han realizado investigaciones respecto a AFM en pacientes con Trastornos afectivos como el Trastorno Bipolar y el Trastorno Depresivo Mayor siendo esta la razón que se desconoce la existencia de AFM que pudieran proporcionar información en esta área en comparación con nuestra población.

A través de una creciente evidencia que apoya las aberraciones en el neurodesarrollo expresadas como AFM en el trastorno bipolar, y la depresión unipolar<sup>31-32</sup> no siendo excluidas y focalizándose en el interés para nuevas investigaciones.

En el primer estudio realizado por McGrath et al. 1995, evaluó la prevalencia de las AFM en pacientes que se les había diagnosticado psicosis en una muestra de 157 casos y 63 controles para un total de 220 participantes. Se utilizó como instrumento la escala de Waldrop. De los 157 casos: 31 tenían trastorno esquizoafectivo, 24 manía y 13 con depresión unipolar. Los tres grupos presentaron diferencias significativas al presentar un mayor número de AFM respecto a los controles con una  $p=001$ . Además se encontró que las AFM localizadas en el paladar se repitieron con mayor frecuencia en el grupo de casos. Además observaron hallazgos interesantes como la morfología de la lengua en el grupo de casos a la cual denominaron "lengua surcada" presentándose una frecuencia del 13% en los pacientes bipolares en episodio de manía y el cual no presentaba esta característica el grupo control. Otro hallazgo fue la distancia entre los dedos del pie, refiriéndose a la

separación entre el 1er y segundo orjejo (toe gap) presentándose en un 17% nuevamente en los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar en manía y 15% en mayor unipolar de la depresión, en comparación con los controles los cuales no presentaron porcentaje alguno. Sin embargo, este último podría ser un rasgo demográfico y sería necesaria una muestra más grande.

Otro estudio realizado por Trixler<sup>33</sup> describió la prevalencia de anomalías físicas menores en pacientes con depresión mayor recurrente unipolar. Empleó la escala de Mehés la cual incluía 57 ítems; con una muestra de 30 casos y 30 controles obteniendo como resultado la presencia de un mayor número de AFM en los pacientes con diagnóstico de depresión unipolar en comparación con los controles. La muestra de pacientes con depresión no difirió significativamente del grupo control ( $P = 0.200$ ). Mediante la comparación de cada AFM individualmente no se encontró ninguna diferencia significativa entre el grupo de casos y los controles.

Las investigaciones sobre la presencia de las AFM en los trastornos afectivos fueron y han sido controvertidos, ya que en 12 estudios se encontró que de estos, 5 se reportaron la prevalencia de AFM en el trastorno bipolar, 3 han informado sobre evaluaciones entre los pacientes con depresión mayor unipolar, mientras que en 3 publicaciones cinco estudios combinados de pacientes con trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo y depresión mayor unipolar no se identificó la existencia de variables que mostraran ser posibles y reproducibles en los participantes con las mismas características. Es por esto que son pocos los estudios realizados para los trastornos afectivos, y no existen los datos para realizar una distinción entre los subtipos del trastorno bipolar tipo I y II y más aun, características físicas o AFM propias de estos trastornos afectivos.

Lohr<sup>34</sup> utilizó la escala de Waldrop para la evaluación de AFM en 11 pacientes mayores de 45 años con depresión unipolar comparados con 15 controles. La diferencia entre ambos grupos fue significativa con una  $p=0.05$ , en los que 9 pacientes de los 11 con depresión

unipolar tuvieron anomalías físicas menores relacionados con las orejas. Sin embargo la variable edad tendría que tomarse en cuenta, ya que de acuerdo a los hallazgos de este autor, la descripción de las orejas que proporcionó el resultado significativo, fue por tener la propiedad de arrugadas y donde el factor edad puede sesgar este resultado.

En el 2003, Ivković<sup>35</sup> utilizó la escala de Waldrop en 28 pacientes con diagnóstico de Depresión mayor unipolar y los comparó con 30 controles y en los cuales no encontró diferencias significativas entre ambos grupos.

De acuerdo a McGrath<sup>22</sup>, realizó una segunda investigación siete años posterior a la primera para evaluar la presencia de AFM, modificando la escala de Waldrop empleada en su primer trabajo participando 40 pacientes con diagnóstico de psicosis afectivas (9 con depresión con síntomas psicóticos, 21 con trastorno bipolar y 10 con trastorno esquizoafectivo).

En este estudio y al aumentar y añadir nuevos ítems, se incluyeron la presencia de remolinos (posición, número y dirección), epicanto, cresta supraorbitaria, las orejas (de implantación baja, protrusión, hipoplasia, el apego lóbulo de la oreja, la asimetría y el ancho de la hélice) y la boca (paladar altura y la forma, el paladar y la lengua bífida crestas). Se obtuvo dentro de los resultados que no hubo diferencia entre el grupo de casos y controles respecto al número de AFM presentes con ( $p = 0,22$ ) o el factor del tamaño craneofacial ( $p = 0,79$ ). Sin embargo, observaron considerándolo como hallazgos que al incluir parámetros antropométricos, los casos presentaban huesos más anchos, así como una disminución en la región del cráneo con una leve disminución de 2/3 partes de la región facial, lo correspondiente al macizo facial con una  $p=0.001$ ; así como una mayor frecuencia en la presentación de braquiocefálicos con una  $p=0.05$ .

### AMF Y ESQUIZOFRENIA

Compton comentó la existencia de AFM en individuos con esquizofrenia, apoyando la teoría de la existencia de una alteración en el neurodesarrollo las cuales asocia los factores

genéticos y ambientales en los cambios estructurales y funcionales cerebrales en el periodo intrauterino y perinatal.<sup>36</sup> Aunque las anomalías físicas menores no son específicos para la esquizofrenia, la presencia se consideran como factores de riesgo para la presentación de este trastorno.

En el caso de la esquizofrenia respondería a un modelo multifactorial que implicaría un factor genético activado durante el desarrollo cerebral en el segundo trimestre del embarazo y un factor ambiental, complicaciones perinatales que afectarían al desarrollo cerebral de forma adversa.<sup>3, 8, 37</sup>

La esquizofrenia constituiría una enfermedad del neurodesarrollo y no una enfermedad degenerativa como otros autores han sugerido.<sup>38 24-25, 35</sup> La maduración cerebral no termina en la adolescencia, sino que continúa durante la edad adulta; la aparición de actividad psicótica durante este periodo puede tener efectos adversos a largo plazo sobre el cerebro.<sup>3</sup> Estos hechos podrían explicar la evolución de la enfermedad hacia el deterioro. De acuerdo con esto Lobato et al.<sup>38</sup> entre otros autores concuerda con esta teoría, y en donde la esquizofrenia presenta anomalías estructurales en el cerebro que son evidentes en estudios de imágenes cerebrales a través de la resonancia magnética es posible visualizar aumentados los ventrículos cerebrales y una reducción difusa del volumen cortical, o anomalías en la citoestructura de la corteza hipocampal o parahipocampal. Ciertas características localizadas en los dermatoglifos y anomalías físicas menores sugieren ser hallazgos frecuentes en pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia.

La hipótesis de una alteración durante el neurodesarrollo y que hemos estado abordando en este trabajo, ha sido propuesta por diversos autores durante más de dos décadas, y la cual la apoya varias líneas de evidencia<sup>4, 39</sup>. Por ejemplo, complicaciones en el embarazo y en el parto, con efectos conocidos o supuestos sobre el desarrollo neurológico del feto, tienen un mayor riesgo de trastornos psicóticos. Otros candidatos o factores etiológicos posibles incluyen infecciones virales, anomalías físicas menores, que se manifiesta como leves

defectos anatómicos de la cabeza, pelo, ojos, boca, manos y pies, así como en los dermatoglifos causados por alguna lesión que ocurre durante el primer o segundo trimestre de la vida fetal, y son más comunes entre los pacientes con esquizofrenia y en sus hermanos no afectados que en la población general. Sin embargo, un importante tema en una de estas teorías es el retraso en la aparición del trastorno esquizofrénico. Aunque los primeros signos y síntomas prodrómicos tienen que ser confirmados como predictores tempranos en estudios prospectivos y longitudinales. Anomalías en el desarrollo cerebral y la maduración parecen comenzar antes del nacimiento, pero puede continuar durante toda la infancia y los cambios observados durante estos períodos debe tener consecuencias de los circuitos neuronales y la conectividad. Los avances en las imágenes cerebrales han conducido a la identificación de un gran número de anomalías cerebrales en la esquizofrenia. El más consistente es una anomalía estructural presente en los cerebros de los pacientes con esquizofrenia crónica como la dilatación ventricular. Estos resultados también incluyen las estructuras del lóbulo temporal medial (que incluyen la amígdala, el hipocampo y circunvolución del hipocampo), y neocortical regiones del lóbulo temporal (giro temporal superior).<sup>39-40</sup>, lóbulo frontal, la materia gris prefrontal y en particular las regiones orbitofrontal, lóbulo parietal (en particular del lóbulo parietal inferior, que incluye tanto las circunvoluciones supramarginal y angular) y anomalías subcorticales (ganglios basales, cuerpo calloso, y el tálamo),<sup>41</sup>.

Sin embargo, es posible que las anomalías del cerebro anatómicamente estructurales observadas en la esquizofrenia no sólo se deban a anomalías durante el desarrollo neurológico, sino también a una alteración en la plasticidad cortical y los procesos de maduración que se produce en el largo curso de la enfermedad. La predisposición genética para la esquizofrenia se ha confirmado en numerosos estudios. Es absolutamente decepcionante que los enfoques moleculares genéticos hasta ahora no han dado pruebas concluyentes de los genes de vulnerabilidad o de protección en la esquizofrenia<sup>39, 41</sup>.

Los estudios futuros probablemente se beneficiarán al : 1) realizar estudios en los grupos de pacientes más homogéneos, 2) el estudio de las poblaciones de alto riesgo, como los parientes biológicos de los pacientes con esquizofrenia, 3) con el diseño metodológico longitudinal y prospectivo para confirmar la validez predictiva de las claves del desarrollo neurológico que se encuentran en pacientes con esquizofrenia, 4) la aplicación de nuevas estrategias como fenotipos compuestos de origen en el desarrollo, en combinación con nuevos métodos genéticos.

La amplia definición de este constructo tiene un valor limitado para elucidar la etiopatogenia de la esquizofrenia, sin embargo, puede proporcionar información importante como la existencia de datos físicos anómalos en el paladar, craneofaciales o del perímetro cefálico. No se descarta la posibilidad que las AFM demostrarán su utilidad para identificar rasgos etiológicos y antropométricas lo cual permitirá conocer de estas la funcionalidad como marcador biológico externo. Permitiendo el diagnóstico oportuno y temprano de la aparición de los pródromos y la psicosis en un individuo desde la infancia y la adolescencia. Las AFM representan un conjunto sistémico o físico de las manifestaciones subyacentes del neurodesarrollo neurológico que conducen a la enfermedad *per se* o a la posibilidad de experimentar síntomas compatibles con esta enfermedad.

En investigaciones realizadas por Waldrop <sup>13, 27</sup> encontraron la posibilidad respecto a que esas anomalías físicas menores podrían haberse originado durante el desarrollo fetal, descrito para el diagnóstico de esquizofrenia.

Una cuestión importante que no debemos olvidar, es para la teoría del neurodesarrollo es el fracaso de los principales estudios para detectar gliosis. Además las anomalías cerebrales en la ausencia de gliosis probablemente pueden indicar anomalías en el desarrollo cerebral fetal en lugar de indicar la posibilidad de la existencia de neurodegeneración.<sup>42</sup>. Algunos estudios no encontraron la evidencia de gliosis, aunque otros las han descrito en áreas subcorticales y periventriculares. Durante el neurodesarrollo, la proliferación neuronal ocurre

en zonas ventriculares y subventriculares con neuronas de la corteza migrando a través de fibras gliales para su ubicación final. Por lo tanto, la reducción en las neuronas corticales podrían ser indicadores de anomalías en el neurodesarrollo.<sup>38, 43-44</sup>. Existen marcadores cronológicos de la neuroembriogénesis los cuales reflejan características antropométricas, dentro de los más estudiados en esquizofrenia son las AFM y los dermatoglifos, aunque existen otros trastornos psiquiátricos como el autismo, trastornos de conducta e hiperactividad en los cuales se han realizado estudios respecto a estos marcadores, mostrando que diferencias en el perímetro cefálico, áreas en manos y pies indicando la existencia de problemas en el neurodesarrollo a inicios del primer trimestre de la gestación, correspondiendo a las alteraciones descritas para los dermatoglifos indicando la posibilidad de la existencia de alteraciones en el neurodesarrollo en el segundo a tercer trimestre de la gestación<sup>3, 13, 24, 37, 39</sup>.

Por lo que la asociación entre anomalías físicas menores y dermatoglifos se basa en el hecho de que durante la neurogénesis provienen de un mismo tejido primordio, es decir, en común. Como se había mencionado previamente, el tubo neural se desarrolla a partir del ectodermo, ya que existe la evidencia, por ejemplo, de la exposición al ácido retinoico en el primer trimestre de la gestación, afecta la migración neuronal desarrollando una superficie sin neuronas ectodérmicas. Por lo que estos defectos en la migración neuronal causados por afecciones en el ambiente durante la gestación provocan malformaciones que originan anomalías craneofaciales, particularmente en ojos y oídos, así como en la epidermis, como lo son las alteraciones en los dermatoglifos o pezones extranumerarios.<sup>38, 44, 4</sup>

Además en el artículo descrito por Lloyd<sup>2</sup> en el que una mayor prevalencia de anomalías físicas menores (AFM) ha sido ampliamente documentada en la esquizofrenia, pero su especificidad para el trastorno no está clara. Se investigó la prevalencia y el poder predictivo de las AFM en una amplia muestra de pacientes con un primer episodio psicótico en una serie de diagnósticos. En este se examinó a 242 sujetos con primer episodio de psicosis



(50% esquizofrenia, psicosis afectiva del 45% y 5% de la psicosis inducida por sustancias) y 158 controles sanos. el análisis categórico de componentes principales y análisis de la varianza se llevaron a cabo, y otros objetos sueltos con la mayor carga se analizaron mediante la prueba de chi cuadrada, obteniéndose dentro de los resultados en general asimetría facial, asimetría de los puntos de referencia orbital, y los pacientes significativamente diferenciada con psicosis de tipo esquizofrénico y afectivo de los controles, al igual que el paladar "en forma de V", la reducción de las crestas palatinas, alteraciones de la superficie de la oreja izquierda y la forma de el oído izquierdo y derecho. Los pacientes con psicosis afectivas presentaban fisuras oculares en comparación con los sujetos control. Por lo que se concluyó en este estudio que las AFM no eran específicos de la esquizofrenia, lo que sugirió una vía común de desarrollo para las psicosis. La distribución topográfica de este estudio en poblaciones de especies marinas, es sugestivo de lo que ocurre durante la organogénesis en el primer trimestre del embarazo. Seguramente estos defectos descritos en diversas de investigaciones recientes realizadas por diversos autores, se relacionan con el desarrollo temprano del cerebro, ambiente materno en la gestación del feto.

Actualmente las investigaciones que han sido realizadas que evaluaron las anomalías físicas menores y escalas que utilizaron son <sup>6</sup>:

Alexander et al. (1992)	11 pacientes con TBP	Escala de Waldrop
Lohr and Flynn (1993)	33 pacientes con trastornos afectivos	Escala de Waldrop
Alexander et al. (1994)	8 pacientes con TBP	Escala de Waldrop
Torrey et al. (1994)	8 pacientes con TBP	Escala de Waldrop
Green et al. (1994)	26 pacientes con TBP	Escala de Waldrop modificada
McGrath et al. (1995)	31 con esquizoafectivo, 24 TBP, 13 TDM	Escala de Waldrop modificada
Lohr et al. (1997)	11 pacientes con TDM	Escala de Waldrop
Trixler et al. (2001)	30 TBP	Escala de Méhes
Ivković et al. (2003)	28 TDM	Escala de Waldrop
Dean et al. (2007)	51 TBP, 44 depresión psicótica	Escala abreviada de Lane
Lloyd et al. (2008)	110 psicosis afectiva	Escala abreviada de Lane

Aunque las variantes fenotípicas de los diversos grupos étnicos limitan la interpretación de la presencia de una u otra anomalía física menor, la mayoría han encontrado un predominio de éstas en el área cráneo facial, principalmente en orejas y boca<sup>6, 17, 22, 45</sup>.

De acuerdo a la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia, numerosos estudios reportan mayor frecuencia de las AFM comparados con controles en la investigación realizada Buckley en 1998 y publicado en el 2007 <sup>18</sup>. Dentro de estos hallazgos, fue plausible la posibilidad de que el neurodesarrollo podría ser una causa importante en los desarrollos afectivos como el trastorno bipolar.<sup>6, 16, 33</sup>

En el estudio realizado por Dean en el 2006<sup>46</sup> fue el estudio más reciente respecto a AFM que reporta información en la prevalencia en anomalías en psicosis afectivas. En estos

estudios los autores evaluaron las AFM con una versión abreviada de la escala de Lane (Lane et al., 1997) el cual contiene 62 mediciones cualitativas de cabeza y cara. En la primera publicación de las AFM entre pacientes con un primer episodio psicótico se reportó 60 pacientes (31 con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y otros 29 con otras psicosis y 43 controles por edad, género y grupo étnico. Como era lo esperado, el grupo control tuvo menor significancia en AFM que los participantes con algún trastorno psiquiátrico con una diferencia significativa del  $p=0.0001$ . Esta puntuación apoyó la mayor prevalencia de anomalías físicas menores en los controles. En el segundo análisis del estudio se enfocó en la posibilidad del efecto de la etnicidad en la prevalencia de las AFM entre pacientes con psicosis orgánicas. Se reportó que los pacientes (total 245, de los cuales 51 presentaban manía y 44 depresión con síntomas psicóticos) tuvo una mayor significancia en AFM respecto a los 158 controles. También un dato importante, es que entre los casos, no se encontraron diferencias significativas entre el diagnóstico y el puntaje total de AFM, aunque la media total para cada grupo con algún trastorno psiquiátrico se encontró significativamente más alto que los controles cuando se evaluaron de manera separada. También fue importante en publicaciones recientes el grupo reportado en pacientes con psicosis (25% TBP I con síntomas de elevación del ánimo severos y síntomas psicóticos, 22% TBP I recurrente, episodio reciente con síntomas psicóticos, 39% depresión unipolar con síntomas psicóticos y 14% trastorno esquizoafectivo comparado con 158 controles. Se encontraron diferencias respecto a la asimetría facial, infraorbitales en los pacientes con psicosis afectivas respecto a los controles con una  $p=0.001$  al igual que el paladar en forma de "V" con una  $p=0.001$ , la disminución de las crestas palatinas  $p<0.002$ , la asimetría en contornos del oído y respecto a la superficie en los pabellones auriculares. Además el grupo de trastornos afectivos con psicosis presento fisuras bajas en los ojos en comparación con los controles ( $p = 0,001$ ). Este estudio apoya que las AFM no son específicas de la esquizofrenia, lo que sugiere un desarrollo común en la vía de las psicosis afectivas y los trastornos del afecto. La distribución topográfica entre las AFM entre pacientes con psicosis

afectivas, en este estudio se sugiere una posibilidad que estas perturbaciones del neurodesarrollo ocurren en el primer trimestre de gestación.

De acuerdo a Caballero en el 2007,<sup>7</sup> sólo se había realizado un estudio piloto en el cual a través de la escala de Waldrop modificada de 10 items se evaluó a 20 varones con Esquizofrenia y un grupo control realizándose evaluaciones antropométricas como: altura, brazada y medidas de la línea media craneofaciales y del plano horizontal, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en 5 anomalías físicas menores respecto al grupo control, y encontrándose datos significativamente importante como el paladar más alto en el grupo control.<sup>7</sup>.

En este estudio piloto <sup>20</sup> se describió los rostros de la muestra mexicana en el cual tanto los autores previamente citados consideran importante no descartar las variables étnicas.<sup>7, 20</sup>

País	AFM
Australia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paladar más corto</li> <li>• Orejas protruyentes</li> <li>• &gt;2 remolinos</li> <li>• Base de cráneo más ancha</li> </ul>
Bulgaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelo fino y eléctrico</li> <li>• Epicanto</li> <li>• Paladar alto/ojival</li> <li>• Lengua geográfica</li> </ul>
E.U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paladar alto/ojival</li> <li>• Circunferencia cefálica anormal</li> </ul>
Francia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asimetría facial</li> <li>• Paladar ojival</li> <li>• &gt;2 remolinos</li> <li>• Orejas malformadas e implantación baja</li> <li>• Clinodactilia del 5to dedo</li> </ul>
Hungría	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lengua escrotal</li> <li>• Frenillos múltiples</li> <li>• Hemangioma</li> </ul>
Irlanda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paladar alto</li> <li>• Lengua bífida</li> <li>• Orejas protruyentes</li> <li>• Surcos en paladar</li> </ul>
Japón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perímetro cefálico anormal</li> <li>• Epicanto</li> <li>• Hipertelorismo</li> <li>• Paladar alto</li> <li>• Lengua escrotal</li> </ul>
Suecia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epicanto</li> <li>• Sinofridia</li> <li>• Heterocromía iris</li> <li>• Paladar alto</li> <li>• Orejas malformadas</li> <li>• Sindactilia parcial en pie</li> <li>•</li> </ul>
México	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;2 remolinos</li> <li>• Epicanto</li> <li>• Lóbulos adherentes</li> <li>• Lengua con manchas rugosas</li> <li>• Clinodactilia 5to dedo</li> </ul>

Anomalías Físicas Menores reportados por diversos estudios alrededor del mundo con las características antropométricamente encontradas con mayor frecuencia <sup>7, 20</sup>.

Para la evaluación de las AFM, la escala de Waldrop considerado un instrumento accesible y no invasivo permitió identificar y determinar síndromes específicos de algunos trastornos psiquiátricos como la Esquizofrenia o propios del afecto, presentando una utilidad como detector de posibles marcador biológico exógeno, el cual en un futuro no muy lejano, pueda ser un predictor para el diagnóstico, pronóstico y profiláctico para cada trastorno psiquiátrico y de acuerdo a la población en nuestro país.

Sin embargo, diversos autores critican las desventajas que posee esta escala, al no hacer distinción entre las malformaciones menores propiamente dichas (las cuales resultarían de una alteración del desarrollo durante la organogénesis) y las variantes morfogenéticas (que aparecen después de la organogénesis y que desde el punto de vista del desarrollo son idénticas a las variantes normales que se observan en los distintos grupos étnicos).<sup>47</sup>

En contraparte, desde el punto de vista embriológico se postula la teoría de los campos de desarrollo, que implicaría que tras la organogénesis se establecen campos secundarios o epimórficos de desarrollo, y así los defectos que aparecieran localizados en una de estas regiones se clasificarían como monotópicos (que afectan una estructura o una parte del cuerpo), a diferencia de aquellos que surgieran más temprano e indujeran defectos en la blastogénesis y que afectarían diferentes partes del cuerpo y que reciben el nombre de defectos de campo politópicos (como los defectos de campo acrorrenal o cardiomérico).

Por lo que, no podemos hacer una relación tajante entre el momento en que el agente 'agresor' o teratogénico de cualquier origen actúa y la gravedad o levedad de su presentación, de manera que una malformación menor podría haberse generado incluso en la blastogénesis.<sup>4, 47-48</sup> Esto complica la interpretación de la presencia de una u otra anomalía, más al considerar la evaluación de éstas puede ser bastante subjetiva (p. ej. paladar alto, orejas suaves y plegables, pelo eléctrico, etc.) y que además se les ha dado un valor de puntaje más o menos arbitrario según la intensidad con la que se presenten algunas de ellas.

Así, las adaptaciones que se han hecho de la escala de Waldrop intentan corregir sus limitaciones intentando conservar la consistencia interna, al evaluar otros puntos que no incluyó Waldrop en su escala original y categorizándolos según su origen.<sup>8, 14</sup>

Diversos estudios<sup>2, 14, 24-25, 47, 49</sup> sugieren que las AFM son más frecuentes en esquizofrenia, ninguno ha sido tan detallado y con una muestra suficiente como para determinar si alguna anomalía o región en particular está más afectada, teniendo resultados diferentes en cada muestra. Además de cómo se sabe dentro del neurodesarrollo, cada estructura se forma de acuerdo a las semanas involucradas en la gestación, permitiendo al existir estudios más detallados el tiempo exacto en el cual se pudiera realizar alguna intervención oportuna.

Aunque las AFM no son específicas de la esquizofrenia, los resultados establecidos sobre los hallazgos en relación a este trastorno, se han podido replicar desde finales de los años sesenta hasta nuestros días siendo más frecuentes entre los individuos con este diagnóstico que en controles sanos, encontrándose que no siempre se asocian con los síntomas u otros marcadores de riesgo. Este panorama presenta tres directrices prometedoras de la investigación sobre las AFM, incluyendo: (1) probables endofenotipos y marcadores biológicos,<sup>4</sup> la investigación de AFM específicas, cuantitativamente (especialmente en determinadas estructuras craneofaciales) pueden mejorar la comprensión del desarrollo neurológico de diversos trastornos psiquiátricos y (3) estudios genéticos como objetivo identificar los determinantes hereditarios y no hereditarios de AFM específicas, que pueden brindar información sobre los orígenes genéticos de diversos trastornos psiquiátricos y la naturaleza de su asociación.

Además, se han empleado tecnologías más sofisticadas para determinar hallazgos que permitan identificar elementos propios de estos trastornos como los microrays, que permitieron observar la existencia de mutaciones espontáneas en pacientes con esquizofrenia, haciendo posible que las AFM pudieran probar la utilidad en la identificación de los subtipos etiológicos y/o las regiones de riesgo genético; involucradas en estos

trastornos, para los cuales se están iniciando a realizar trabajos de investigación en la población mexicana. Queda por determinar si las AFM, se fijan a los marcadores presentes durante toda la infancia y la adolescencia y antes del inicio de los pródromos y de la psicosis existiendo la posibilidad tener utilidad en términos de estratificación de riesgo para los futuros esfuerzos en prevención e intervención oportuna y resolución de estos trastornos. En conjunto, los resultados de la investigación sobre las AFM se han identificado en algunos trastornos psiquiátricos representando un conjunto estable sistémico o físico de las manifestaciones de los procesos subyacentes del desarrollo neurológico que conducen posiblemente como factor asociado a la enfermedades psiquiátricas.

En México, sólo se ha realizado un estudio que evaluó AFM y algunas medidas antropométricas en pacientes con esquizofrenia.<sup>7, 20</sup>. Aunque recientemente se están haciendo evaluaciones en pacientes con Esquizofrenia y familiares de primer grado para encontrar la existencia de AFM en ambos grupos, compararlos y analizar si existe una correlación entre las AFM, los sujetos y los familiares inmediatos (de primer grado) que pudieran orientar hacia un efecto independiente y genético que pudiera orientar respecto a la heredabilidad y predisposición como un factor a considerar para la etiología de este trastorno psiquiátrico. En el 2003<sup>20</sup> reportó los preliminares de un estudio piloto con 20 pacientes varones con esquizofrenia, con un grupo control pareado. Se aplicó la escala de Waldrop original. Además utilizó medidas antropométricas como estatura, brazada, circunferencia cefálica y medidas de la línea media cráneo-facial. (Nasion – subnasal, altura del philtrum, altura de labios superior e inferior) y del plano horizontal (ancho de boca y nariz, distancia interpupilar y de cada uno de los cantos). Encontró como significativos 5 parámetros: =2 remolinos, epicanto, lóbulos adherentes, lengua geográfica y clinodactilia del 5° dedo. El paladar arqueado (alto) fue más prevalente en el grupo control. Fueron significativas también 8 variables cuantitativas: Brazada, circunferencia cefálica, distancia interpupilar, distancia entre cantos internos, distancia entre cantos externos, ancho nasal,



altura del labio inferior, distancia del queilion al mentón. Hace notar que las caras de la muestra mexicana son más anchas y menos altas, y más frecuencia de paladar alto en el grupo control. Da importancia a las medidas de la zona media de la cara por su relación con la fosa craneal media y su influencia sobre el desarrollo de la porción anterior del lóbulo temporal.

Mientras que <sup>7</sup> cuyo objetivo fue buscar las AFM en pacientes con el diagnóstico de Esquizofrenia, en 45 pacientes del estado de Villahermosa de la República Mexicana, reportó una mayor incidencia de anomalías físicas menores, y éstas están situadas sobre todo en áreas del cráneo, nariz, boca y orejas. Las AFM que se presentan con más frecuencia y de manera significativamente diferente que en el grupo control son el paladar ojival, el puente nasal prominente, la lengua escrotal y la lengua con manchas suaves y rugosas. Las personas del grupo control presentan más frecuentemente telecanto y braquidactilia en miembros superiores que el grupo de enfermos.

Las anomalías que, por su frecuencia en ambos grupos, podemos considerar variantes fenotípicas regionales, son el paladar alto, la sindactilia del 2° y 3er artejos, la amplitud de distancia entre el 1er y 2° artejos, el labio superior delgado (<4mm), el tubérculo (pico) de Darwin y los nevos anómalos. No existe evidencia de un peor ajuste pre mórbido ni un peor funcionamiento global medido por la edad de inicio de la enfermedad, la edad en la primera hospitalización ni el tiempo total de hospitalización, pero parece haber una correlación entre la presencia de 5 o más anomalías y un mayor número de hospitalizaciones. El grupo de personas con esquizofrenia tiene un nivel socioeconómico más bajo y una mayor proporción de personas sin pareja y desempleadas que el grupo control.

A partir del punto de corte de 5 AFM, se comienza a distinguir un grupo de personas con esquizofrenia que presentan un mayor número de hospitalizaciones, con distancias intercantales externas mayores, con perímetros cefálicos menores y un mayor puntaje en la

escala de PANSS a expensas de síntomas negativos y generales, y que las anomalías que presentan se encuentran sobre todo en la cabeza (cráneo, nariz, boca y orejas).

Esta revisión<sup>36</sup> sintetiza determinadas áreas de los resultados de la investigación sobre las AFM, en la cual no se ha definido o acordado un estándar de cuales son las anomalías físicas menores debido a las variantes existentes fenotípicamente para cada población, sin embargo puede tener un valor al emplear instrumentos en los que se han replicado resultados similares al haber sido utilizada por diversos autores y en diversas poblaciones lo que ha permitido el esclarecimiento de la fisiopatología específica de estos trastornos psiquiátricos.<sup>18, 36</sup>

Estudios han mostrado una cantidad mayor de AFM en grupos de personas con algún trastorno psiquiátrico como esquizofrenia<sup>9, 50</sup> autismo e hiperactividad y entre individuos con conductas agresivas. Se observó que los adolescentes masculinos presentaron anomalías especialmente en la morfología de la boca, donde se encontró la existencia del riesgo para conductas delictivas violentas. Estudios previos sobre AFM de diferentes regiones anatómicas fueron examinadas mostraron que estas anomalías eran más frecuentes en niños con psicosis y adultos con esquizofrenia<sup>3, 28</sup>. Existen Anomalías físicas menores de la boca han sido encontrados en individuos con padecimientos neurológicos y pueden asociarse a mal funcionamiento del Sistema Nervioso Central e incrementar la conducta violenta. Sin embargo, se han encontrado que trastornos como la hiperactividad, la epilepsia, de la comunicación también presentan anomalías físicas menores<sup>8</sup>. El desarrollo del Sistema Nervioso Central cada órgano en formación tienen un período crítico de vulnerabilidad, por ejemplo, las anomalías del paladar durante la novena semana de gestación y las anomalías en manos en la octava semana.<sup>4</sup>

La existencia de un tipo de esquizofrenia clínicamente reconocible y para el que se cuenta con una hipótesis etiopatogénica es un asunto aún en discusión que amerita mayores esfuerzos en su investigación y que nos puede ayudar eventualmente a replantear el concepto mismo de estos tres trastornos psiquiátricos.

Es por eso la importancia de la realización de esta investigación, cuyo objetivo es evaluar a través de la escala de Waldrop tres trastornos psiquiátricos diferentes como lo es la esquizofrenia, depresión y el trastorno bipolar en población de nuestro país.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles es la frecuencia de anomalías físicas menores en una población de pacientes mexicanos con el diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I , Trastorno Depresivo Mayor ó Esquizofrenia en comparación con una población control?

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El presente estudio tuvo como objetivo encontrar los fenotipos físicos que se repitieran en pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia, Trastorno Bipolar tipo I y Trastorno Depresivo Mayor. La importancia de este proyecto radicó en el hecho de que no existen estudios en población mexicana donde se evalúe las Alteraciones Físicas Menores en pacientes con los diagnósticos previamente mencionados comparándose con sujetos control.

En la actualidad sabemos que existe la evidencia entre alteraciones es el neurodesarrollo durante la gestación como una probable génesis de el Trastorno Bipolar, Trastorno Depresivo Mayor y Esquizofrenia. Ya existen estudios en los que se pone de manifiesto una mayor incidencia de AFM y su relación con estos trastornos psiquiátricos. Era conveniente replicar estos estudios en poblaciones específicas, entre ellas México. Fue necesario investigar si existen procesos del neurodesarrollo que estén relacionados con estos padecimientos mentales, y su posible utilización como marcadores biológicos específicos de cada padecimiento.

### **V. HIPÓTESIS**

Existirá una mayor frecuencia de Anomalías Físicas Menores en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión comparados con el grupo control.

## VI. OBJETIVOS GENERALES

Fuer evaluar y comparar la frecuencia de Anomalías Físicas Menores (AFM) entre los grupos de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar tipo I y trastorno depresivo mayor y el grupo control.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Se identificó cuales AFM se presentaban con mayor frecuencia en cada grupo de estudio.
- Se determinó la existencia de diferencias entre el número de AFM por regiones corporales y los grupos de estudio.

## VII. MATERIAL Y MÉTODO

De acuerdo a los criterios definidos por Feinstein fue un estudio **descriptivo, comparativo y transversal**.

### Población

Participaron pacientes hombres y mujeres de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría (INPRF) con el diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar I y trastorno depresivo mayor.

Se incluyó una muestra de 50 pacientes para cada patología, así como 50 sujetos control, pareados por sexo, edad y escolaridad, los cuales fueron invitados a participar por medio de anuncios hacia la población general.

## **Criterios de inclusión**

<u>Grupo con Trastorno Depresivo Mayor (TDM).</u>	<u>Grupo de pacientes con trastorno bipolar tipo I episodio más reciente depresivo (TBP).</u>	<u>Grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia paranoide (EP).</u>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sujetos hombres o mujeres entre 18 y 40 años.</li> <li>2. Diagnóstico de trastorno depresivo mayor de acuerdo a los criterios del DSM-IV TR.</li> <li>3. Que el último episodio se remisión por un periodo de mínimo 3 meses y máximo de 9 meses.</li> <li>4. Sujetos con un puntaje &lt; 7 en la escala Hamilton para depresión al momento de evaluación.</li> <li>5. Sujetos con un puntaje escala de Young para manía &lt; 9 puntos al momento de la evaluación</li> <li>6. Pacientes que acepten participar en forma voluntaria y firmen el consentimiento informado.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sujetos hombres o mujeres entre 18 y 40 años.</li> <li>2. Diagnóstico de Trastorno Bipolar I de acuerdo a los criterios del DSM-IV TR.</li> <li>3. Que el último episodio se remisión por un periodo de mínimo 3 meses y máximo de 9 meses.</li> <li>4. Sujetos con un puntaje &lt; 7 en la escala Hamilton para depresión al momento de evaluación.</li> <li>5. Sujetos con un puntaje escala de Young para manía &lt; 9 puntos al momento de la evaluación.</li> <li>6. Pacientes que acepten participar en forma voluntaria y firmen el consentimiento informado.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sujetos hombres o mujeres entre 18 y 40 años.</li> <li>2. Diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo a los criterios del DSM-IV TR.</li> <li>3. Escala PANSS con puntaje &lt; 2 en todos los ítems, sin evidencia de haber cursado con mayor puntaje en los últimos 3 meses y por un periodo máximo de 9 meses.</li> <li>4. Sujetos con un puntaje escala de Young para manía &lt; 9 puntos al momento de la evaluación.</li> <li>5. Pacientes que acepten participar en forma voluntaria y firmen el consentimiento informado.</li> </ol>

### **Grupo de sujetos control**

1. Sujetos hombres o mujeres entre 18 y 40 años.
2. Sujetos que no presentaron trastorno neurológico.
3. Se realizó la prueba Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) adaptada a población latinoamericana para descartar la presencia de algún trastorno psiquiátrico.
4. Sujetos que no hubieran recibido tratamiento psiquiátrico

5. Sujetos que hubieran aceptado a participar en forma voluntaria y hubiesen firmado el consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión de los grupos**

1. Pacientes con retraso mental
2. Que hubieran haber sido sometidos a algún tipo de procedimiento quirúrgico o accidente que involucre la región cráneo facial.
3. Dificultad para comunicarse y cooperar.

### **Criterios de eliminación de los participantes:**

1. Haber presentado una característica enunciada en criterios de exclusión durante el periodo de estudio.
2. No hubiesen acudido a las evaluaciones
3. Hubieran retirado el consentimiento informado

## **MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **PROCEDIMIENTO**

Se realizó el reclutamiento en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz " en la Clínica de Trastornos del Afecto y en el área de consulta externa que hubiesen sido posibles candidatos de acuerdo a los criterios de inclusión previamente señalados.

El diagnóstico de depresión, trastorno bipolar tipo I y esquizofrenia, se les aplicó de acuerdo a los criterios de la prueba Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) adaptada a

población latinoamericana. Los investigadores clínicos tuvieron acceso a los datos del expediente clínico del Instituto Nacional de Psiquiatría de cada paciente. El grupo control se reclutó mediante anuncios en la comunidad y fueron evaluados en el Instituto Nacional de Psiquiatría donde al igual se aplicó la entrevista previamente señalada donde se excluía la presencia de algún diagnóstico psiquiátrico.

Se les explicó a los participantes minuciosamente el objetivo de esta investigación y si aceptaba voluntariamente participar, firmaba el consentimiento informado para la evaluación de las AFM en un periodo no mayor a 7 días de la evaluación inicial. La segunda evaluación estuvo a cargo del resto de los integrantes del proyecto sensorial, del cuál forma parte este trabajo de investigación. Se recabó información demográfica, se aplicaron escalas clinimétricas: Hamilton, PANSS y Calgary para verificar que el participante cumplía con los criterios para esta investigación. Se firmó consentimiento informado, y se realizó la evaluación de anomalías físicas menores (AFM) utilizando el Inventario de la escala de Waldrop.

Posteriormente, se compararon los resultados obtenidos para anomalías físicas menores en el total de la muestra entre grupos, así como por región del cuerpo y por último se identificaron los ítems que presentaron una mayor frecuencia entre los participantes.

### **Validez y confiabilidad de instrumento a utilizar**

Se aplicó a los 4 grupos participantes: control vs casos (esquizofrenia, trastorno bipolar tipo I y trastorno depresivo mayor) el Inventario de la Escala de Waldrop, el cual fue utilizado en estudio previo<sup>7</sup> en la población mexicana.

### **Inventario de Anomalías Físicas Menores**



Se utilizó este instrumento, el cual contiene los 17 ítems de la escala de Waldrop <sup>13</sup>, así como parámetros adicionales<sup>7</sup>; que permitieron discriminar, desglosar y apreciar detalladamente las variables contenidas en la versión original como se ha realizado por diversos autores alrededor del mundo.<sup>2-3, 8, 22, 46, 51</sup>

La evaluación de AFM a través de la escala de Waldrop han sido consideradas por diversos autores como un instrumento confiable y con buena consistencia interna (alfa de Cronbach = 0.47) en la mayoría de sus estudios, sin embargo existen características que limitan su utilidad e interpretación de los resultados. A pesar de estas diferencias en las puntuaciones de AFM entre diversos estudios, la fiabilidad entre evaluadores son en general entre 0,75 y 0,90. En estudios recientes, se han utilizado instrumentos modificados o bien instrumentos desarrollados ex profeso, dada la inespecificidad y variantes fenotípicas normales, que difieren en cada grupo étnico. En esta ocasión se utilizó el inventario con el que estudios previos ya han reportado resultados en pacientes mexicanos.<sup>7, 20</sup> Con esto, se evitó no hacer distinción entre las malformaciones menores propiamente dichas (las cuales resultan de una alteración del desarrollo durante la organogénesis) y las variantes morfogenéticas (que desde el punto de vista del desarrollo son idénticas a las variables normales que se observan en los distintos grupos étnicos). Este inventario consta de 92 malformaciones físicas menores, clasificadas por región corporal y que son verificables por la exploración clínica simple, además de 13 variables antropométricas (que se utilizaron en el estudio de Elizarrás), de las cuales 4 corresponden a la línea media cráneo facial, 6 a medidas cráneo faciales en el plano horizontal y 2 generales de altura y brazada. En la evaluación sólo se les marco a cada una de las anomalías físicas como presentes o ausentes. El resto de medidas antropométricas como perímetro cefálico se midió con una cinta métrica flexible. La presencia o ausencia de anomalías se definió según los criterios establecidos en las definiciones de variables operativas. (Anexo 3).

## **Consideraciones éticas.**

Se mantuvieron las condiciones éticas establecidas por el proyecto neurosensorial:

La confidencialidad de los sujetos participantes se conservó durante el estudio por los investigadores participantes. El riesgo fue menor al mínimo de acuerdo a las especificaciones del comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría. (ver anexo 4).

## **ANALISIS ESTADISTICO**

La información fue codificada y capturada en hojas de cálculo del programa Excel de Microsoft©. A partir de las tablas del Excel se utilizaron los programas estadísticos. Para el análisis de los resultados obtenidos se utilizó el paquete estadístico básico incluido en el software SPSS versión 20.

Se obtuvieron frecuencias y porcentajes para las variables demográficas si eran datos categoricos y promedios y desviación estandard (DE) para los datos dimensionales de los cuatro grupos de estudio.

Se utilizó ANOVA para comparar las medias del número de AFM entre los grupos. y la prueba de Scheffe para las comparaciones múltiples entre los mismos, definiendo como un valor estadístico significativo una  $p \leq 0.05$ .

De manera simultánea se comparó la frecuencia de aparición de AFM entre los grupos empleando la prueba de  $\chi^2$  definiendo como un valor estadístico significativo una  $p \leq 0.05$ . En este caso y con el objeto de establecer una comparación más estricta , se agrupó a aquellos sujetos que tuvieron 0 - 1 AFM , y se contrastaron contra aquellos que tuvieron 2 o más AFM.

## RESULTADOS

De los 186 pacientes incluidos, 102 (54.8%) fueron mujeres y 84 hombres (45.2%) El estado civil de la muestra se distribuyó de la siguiente manera: soltero 142 (76.3%), casado 39 (21%), viudo 1 (0.5%), divorciado /unión libre 4 (2.2%). Para la variable ocupación el 28.7 % de los participantes eran empleados; sin embargo difieren de acuerdo a cada trastorno psiquiátrico. (Tablas 1-3).

La Tabla 1. Muestra el número de sujetos por grupo de estudio y total (en porcentaje) para cada una de las variables demográficas

variable	control	EP	TBP	TDM	Total*	
<b>Edad</b>	18-19	3	1	0	1	5(2.7)
	20-30	39	16	13	19	87(47.7)
	31-40	9	33	16	36	94(49.6)
<b>Genero</b>	H	22	33	19	10	84(45.2)
	M	29	17	37	19	102(54.8)
<b>Edo. civil</b>	Casado/u.libre	5	6	10	18	39(20.9)
	Soltero	45	43	17	37	142(76.3)
	Viudo	0	0	1	0	1(.53)
	Divorciado/separado	1	1	1	1	4(2.1)
<b>Escolaridad</b>	<5años	1	0	1	2	4(2.1)
	Primaria	0	4	3	2	9(4.8)
	Secundaria	1	19	2	6	28(15.1)
	media superior	7	17	8	16	48(25.8)
	Superior	38	5	9	22	74(39.8)
	>19 años académicos	3	0	5	4	12(6.4)
	No contesto	1	5	1	4	11(5.9)
<b>Ocupación</b>	Desempleado	3	7	3	4	17(9.6)
	Hogar	2	14	6	9	31(17.4)
	Estudiante	28	5	8	6	47(26.4)
	Empleado	6	12	6	27	51(28.7)
	Profesionista	12	2	3	7	24(13.5)
	subempleado	0	1	0	0	1(.53)
No contestó	0	6	0	1	7(3.9)	

\*Los datos muestran el número total de sujetos (% del total) para cada categoría

La Tabla 2. Muestra las medidas de tendencia central ( Media y Desviación estándar) para las variables demográficas edad y escolaridad

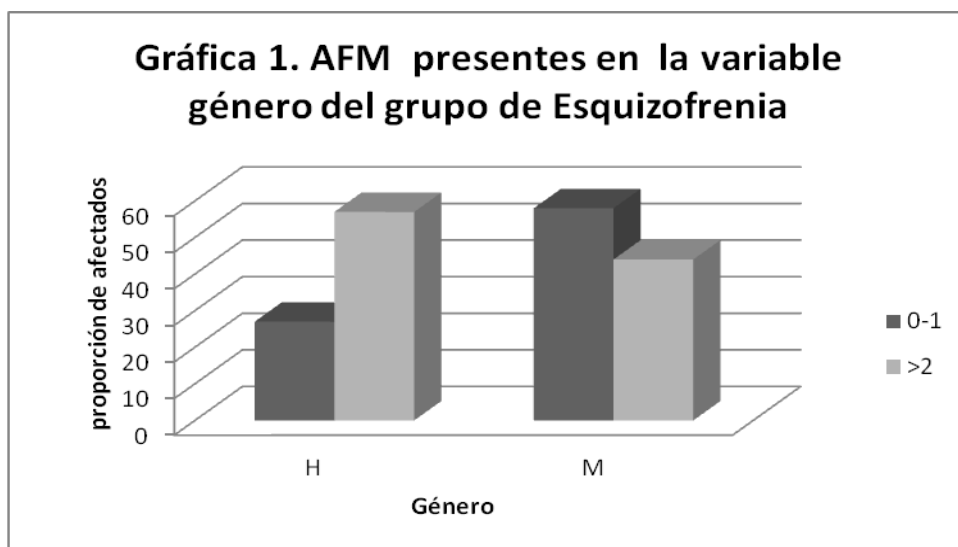
Grupo		Edad en años	Escolaridad
control	Media	25.6	14.1
	Desv. típ.	5.36	3.1
EP	Media	32.4	9.4
	Desv. típ.	5.8	3.9
TBP	Media	31.7	12.7
	Desv. típ.	6.8	4.8
TDM	Media	32	11.9
	Desv. típ.	6.2	4.7
Total	Media	30.3	12.0
	N	186	186
	Desv. típ.	6.632	4.508

La Tabla 3. Muestra las medidas la distribución del número de sujetos por género y grupo de estudio, en donde se observa que el grupo de esquizofrenia fue constituido con una proporción mayor de hombres (66%) respecto a las mujeres.

		Trastorno psiquiátrico				Total
		control	EP	TBP	TDM	control
Género	Masculino	22	33	10	19	84
	Femenino	29	17	19	37	102
Total		51	50	29	56	186

Por otra parte, se observó una desigual distribución de las frecuencias entre cada uno de los grupos tanto para el caso de la variable ocupación como para la variable estado civil. (datos no mostrados).

Así mismo, se determinó la distribución por género de las AFM, observándose una mayor proporción de estas en el grupo de hombres, independientemente de que si estas se agruparan como ausencia total vs presencia de al menos una (hombres 32% / **68%**, mujeres 57%/43%) ó comparando las categorías 0-1 AFM vs  $\geq 2$  AFM (hombres 51% / **49%**, mujeres 78%/22%).  $\chi^2 = 10.37$  GL= 1 ;  $p < 0.0013$ . Como se observa en la gráfica 1 se presenta la proporción de las AFM en pacientes del grupo de Esquizofrenia respecto a la variable género.



H= Hombres; M= Mujeres

Posteriormente, se obtuvo el número de AFM presentes en los sujetos participantes, y se observó que el 68.6% del grupo control, 58.6% del grupo TBP, el 55.3% de TDM y el 4% del grupo EP no presentaron AFM. (Ver Tabla 4) la cual muestra el número de sujetos para cada uno de los grupos que presentaron una cantidad determinada de anomalías físicas menores.

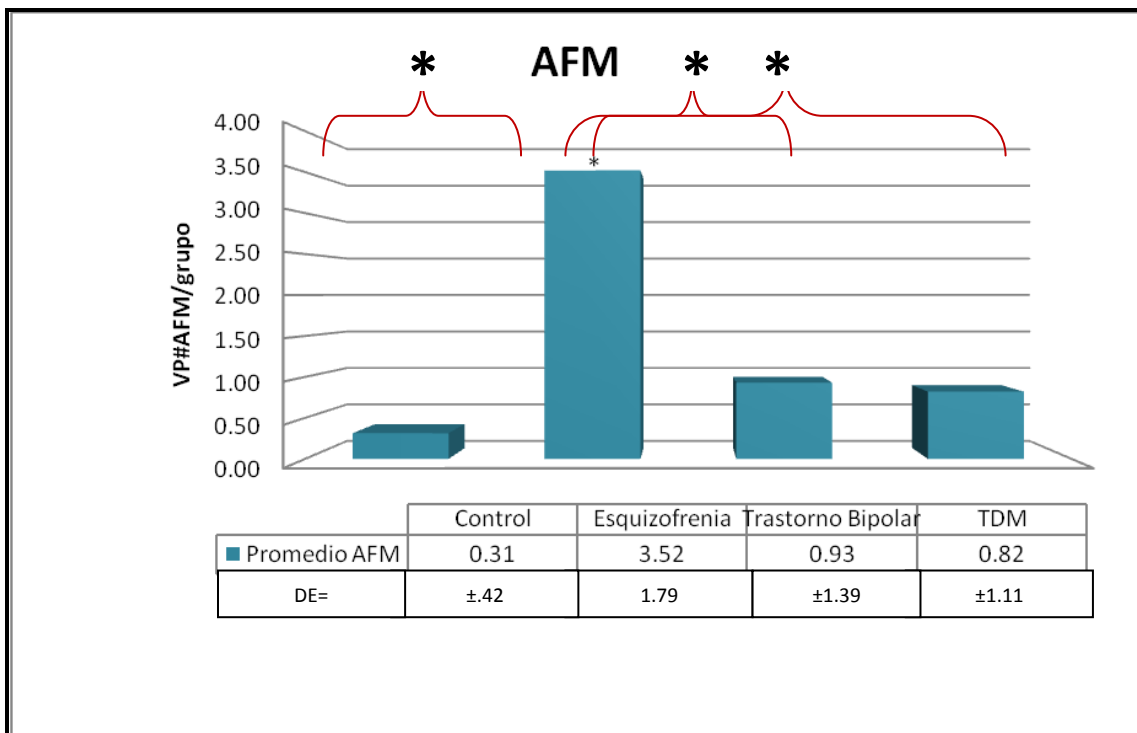
Tabla 4.

AMF	CONTROL	EP	TBP	TDM	Total de pacientes
0	35 (68.6)	2 (4)	17 (58.6)	31 (55.3)	85 (45.6)
1	16 (31.3)	6 (12)	4 (13.7)	11 (19.6)	37 (19.8)
2	0	7 (14)	4 (13.7)	9 (16)	20 (10.7)
3	0	6 (12)	2 (6.89)	3 (5.35)	11 (5.91)
4	0	16 (32)	1 (3.44)	2 (3.57)	19 (10.2)
5	0	7 (14)	1 (3.44)	0	8 (4.30)
6	0	4 (8)	0	0	4 (2.15)
7	0	1 (2)	0	0	1 (.53)
8	0	1 (2)	0	0	1 (.53)
<b>Total</b>	51	50	29	56	186

Los datos muestran el número de sujetos (% del total) para cada casilla.

Al comparar el promedio del número de AFM presentes en cada grupo, se observó que el grupo EP presentó un número significativamente mayor de AFM comparado con los otros tres grupos. No se observaron diferencias entre los otros grupos de estudio. (Ver grafica 2).

**Gráfica 2. Comparación del número de AFM por grupo de estudio**

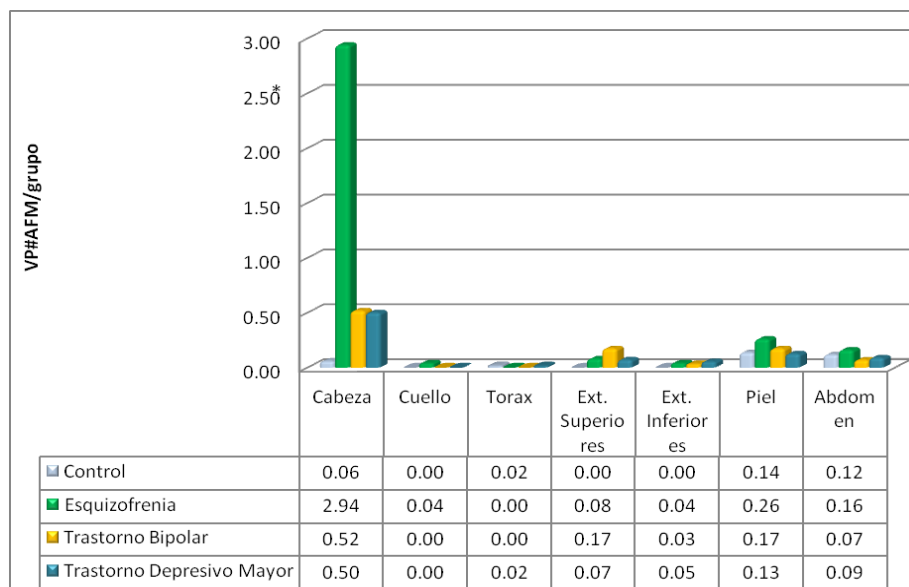


VPA#AFM: Valor Promedio de el número de AFM por grupo

El grupo de EP al comparar las AFM presentes con los otros tres grupos mostró un número significativamente mayor el cual se señala con un asterisco en la parte superior.

Posteriormente, el valor promedio del número de AFM por grupo (VP#AMF/grupo) por cada uno de las 8 regiones del cuerpo incluidas en el inventario de Waldrop, se observó que la mayoría de las AFM se localizaron en la región de cabeza, piel abdomen y extremidades superiores. Al realizar el análisis estadístico para estas regiones mostró una diferencia significativa únicamente para la región de la cabeza. (Ver gráfica 3)

Gráfica 3. **AFM de acuerdo a cada región del cuerpo**



VPA#AFM/grupo: Valor promedio del número de AFM por grupo



Para conocer la distribución de AFM entre los grupos se realizaron dos tablas de contingencia. En el primer caso (tabla 5) se mostraron los datos divididos por categorías establecidas entre en aquellos que no mostraron ninguna anomalía vs. aquellos que presentaron al menos una AFM. Se observó una diferencia entre grupos (  $\chi^2 = 49.9$  GL= 3 ;  $p < 0.0001$ ). Las Tablas de contingencias 2 y 3 muestra la distribución de frecuencias de AFM entre grupos.

**Tabla 2. Distribución de frecuencias de AFM en grupos estudiados**

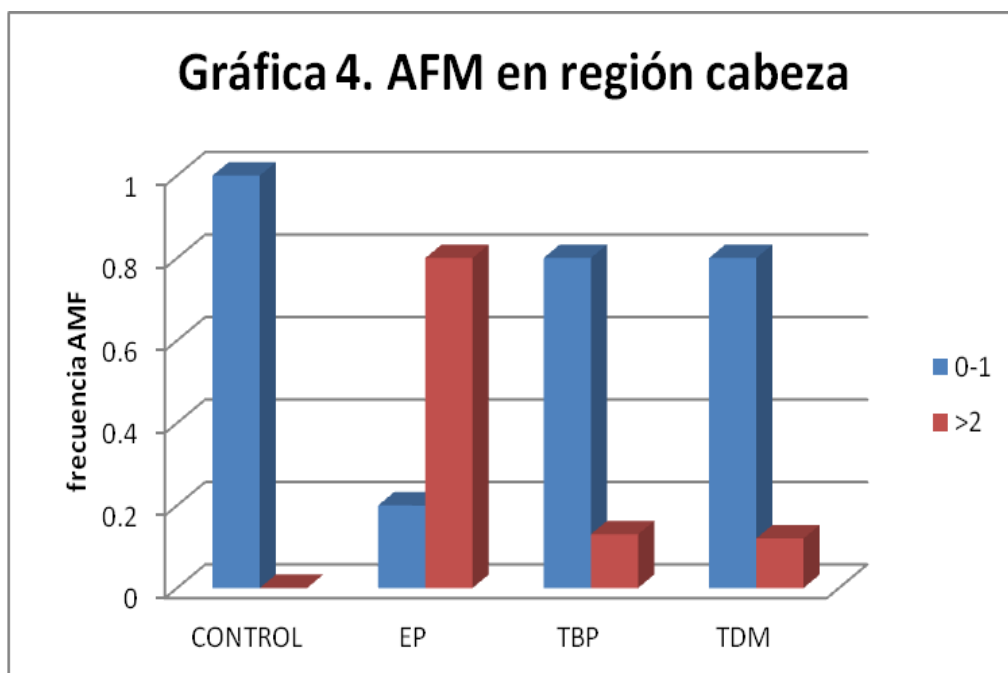
AFM	Controles	EP	TBP	TDM	TOTAL
<b>0-1</b>	51	8	21	52	122
<b>&gt;2</b>	0	<b>42</b>	8	14	64
	<b>51</b>	<b>50</b>	<b>29</b>	<b>56</b>	<b>N=186</b>

Esta diferencia estadística se mantuvo aun cuando se agruparan las anomalías de una forma más estricta (Tabla 3), es decir agrupando las categorías de aquellos sujetos con 0-1 vs. aquellos que presentaron 2 o más AFM ( $\chi^2 = 84$  GL = 3 ,  $P = 0.0001$ ).

**Tabla 3. AFM en grupos estudiados agrupados de 0-1 vs >2 AFM**

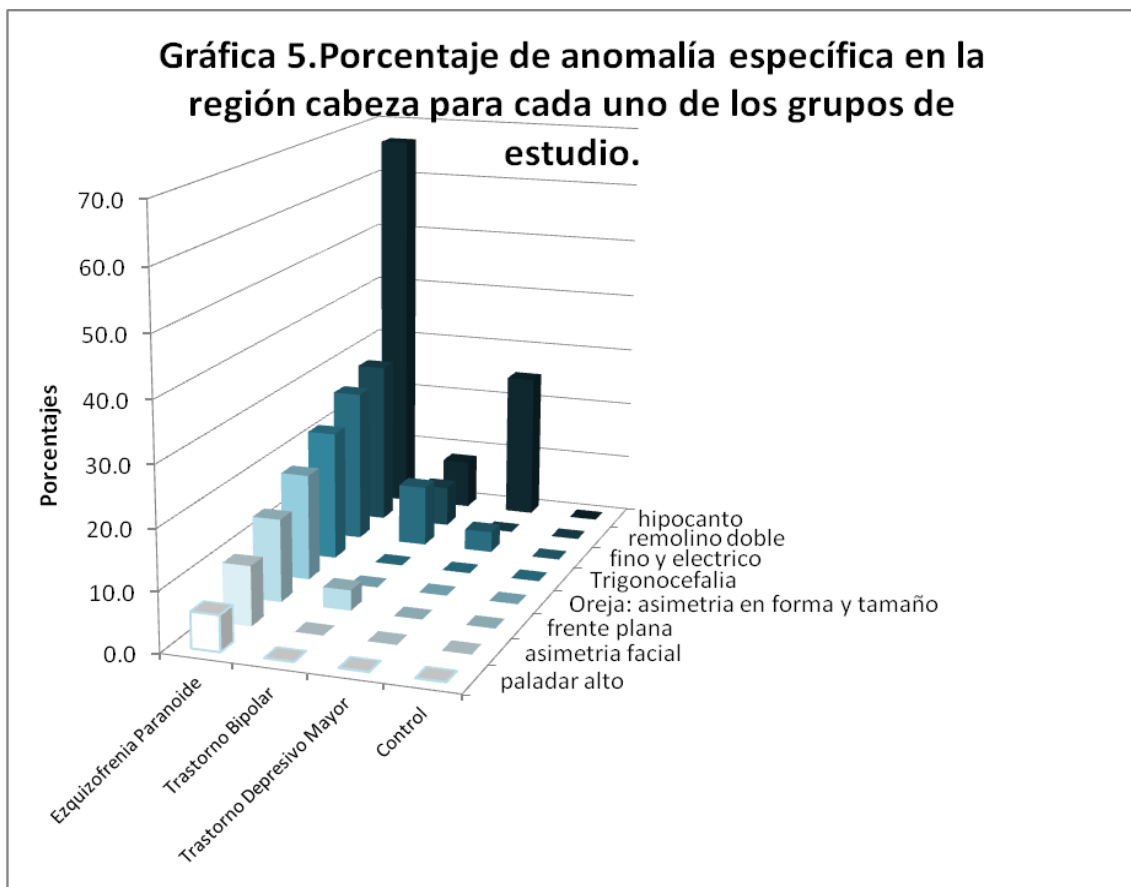
AFM	Controles	EP	TBP	TDM	TOTAL
<b>0</b>	35	2	17	31	122
<b>&gt;1</b>	16	<b>48</b>	12	25	64
	<b>51</b>	<b>50</b>	<b>29</b>	<b>56</b>	<b>N=186</b>

Posteriormente se aplicó la misma prueba de Chi<sup>2</sup> respecto a las AFM para cada región del cuerpo incluido en el inventario de Waldrop. Hubo una expresión fenotípica de AFM en la región de cabeza en el grupo de sujetos con diagnóstico de esquizofrenia respecto a los otros grupos. No hubo diferencia alguna para ninguna otra de las regiones. Esta diferencia estadística se observó aun cuando se agruparon las anomalías de una forma más estricta ; es decir comparando la categoría de sujetos con 0-1 vs. aquellos que presentaron 2 o más AFM en la región de cabeza ( Chi <sup>2</sup>= 97.7 GL= 3 ; p < 0.0001). (Ver Gráfica 4).



Para el análisis de cada anomalía física menor de la región de cabeza incluida en el inventario de Waldrop en la cual se agruparon los rubros de: cráneo, pelo, ojos, nariz, boca, orejas, la cual se incluyó en la región del cuerpo como cráneo siendo estas que fueron particularmente abundantes en el grupo de pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia. (Ver grafica 5)

Grafica 5. AFM en región cabeza para cada grupo



## DISCUSION

El objetivo de este trabajo de investigación fue evaluar y comparar la existencia de Anomalías Físicas Menores en pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría *Ramón de la Fuente Muñiz* con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide, Trastorno Bipolar ó Trastorno Depresivo Mayor.

Si bien la presencia de AMF estuvo presente en todos los grupos de pacientes, nuestros resultados mostraron claramente una mayor prevalencia de estos en el grupo de sujetos con diagnóstico de Esquizofrenia, las cuales se localizaron principalmente en la región cabeza.

Esta observación es similar a lo que se ha reportado en estos estudios hecho principalmente en poblaciones caucásicas <sup>8, 21, 45</sup> y en los estudios previamente realizados en nuestro país <sup>7, 20</sup> Sin embargo, autores como Gourion o Mehes <sup>33, 45</sup> critican la Escala de Waldrop al considerarla poco específica respecto a la evaluación de AFM, mientras que otros autores como Ismail<sup>8</sup> han seleccionado otros ítems para especificar la evaluación de AFM en regiones del cuerpo como se realizó en este trabajo de investigación.

Esto apoya la sugerencia y la hipótesis propuesta para este estudio de que las AMF representen un marcador fenotípico de alteraciones durante el neurodesarrollo temprano, lo cual se ha es una de las hipótesis existentes y consistentes respecto a la etiología de la esquizofrenia como en estudios previos se habían observado <sup>4, 7, 34, 36</sup>

Los resultados obtenidos muestran claramente la distinción entre los tres grupos de caso establecidos para los trastornos psiquiátricos objetivos de esta investigación respecto a los controles, sobretudo en los pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide, al compararlo con los grupos de Trastorno Depresivo Mayor, el grupo de Trastorno Bipolar y el grupo control, localizándose un promedio de presentar por lo menos la existencia de 4 AFM predominantemente en la región de cabeza teniendo que ver con el neurodesarrollo de acuerdo a algunos autores<sup>35, 38-39</sup>.

De acuerdo a lo anterior, no se descarta la posibilidad de que , las anomalías Físicas Menores pudieran ser posibles marcadores e indicadores de la existencia de alguna alteración en el neurodesarrollo durante la gestación del individuo con diagnóstico de este trastorno psiquiátrico y aceptando la hipótesis existente<sup>6, 37, 39, 48, 52-53</sup> donde se que trata de explicar que al existir una alteración en la génesis del Sistema Nervioso Central pudiera predisponer o asociarse a las manifestaciones clínicas o sintomáticas de este padecimiento psiquiátrico como lo son alucinaciones o ideas delirantes, únicamente mencionando algunos los cuales integran el diagnóstico como es el caso de la Esquizofrenia.

Sin quitarle la importancia de las variables demográficas evaluadas, como se presentó en los resultados, cuando comparamos la existencia de las AFM en pacientes con Esquizofrenia con el género, y a pesar de que la proporción entre géneros no era equitativa y predominaban los hombres respecto a las mujeres, y para el cual esperábamos que la distribución de esta variable fuera uniforme, es decir que no existía alguna diferencia, pero al agruparlas pareciera que las mujeres presentaban la posibilidad de presentar una mayor cantidad de AFM respecto a los hombres, si embargo, al agruparlos nuevamente respecto a los que tenían más de 2 AFM, se demostró que no existía alguna diferencia, además de que podría brindar información más certera el hecho de que hubiera sido nuestra muestra equitativa, es decir la misma cantidad de hombres y mujeres que participaron.

Para trastornos del afecto como lo es el Trastorno Depresivo Mayor y el Trastorno Bipolar lo evaluado hasta el momento por diversos autores como Trixler o Gourion,<sup>33, 45</sup> son mínimas a nulas las AFM encontradas en los evaluados, y las encontradas podrían ser parte de rasgos étnicos para la población examinada, o sería pertinente la evaluación posiblemente de parámetros antropométricos además de la escala de Waldrop, para una búsqueda y observación más específica, ya que por lo observado en este trabajo, en este tipo de patologías juega un papel importante como inicio de las mismas los antecedentes familiares y el ambiente.

En lo que corresponde a los dos trastornos afectivos evaluados en este trabajo y en el de otros autores <sup>39, 45</sup>, no se ha podido definir la existencia de cierto patrón característico para estas entidades como se tiene conocimiento hasta el momento para Esquizofrenia y seguramente sería necesario realizar medidas antropométricas o alguna otra evolución de anomalías físicas menores como lo es la de Waldrop para seguir evaluando estos dos trastornos psiquiátricos minuciosamente y poder establecer y definir la existencia de alguna alteración en el neurodesarrollo.

### Limitaciones

1) Este estudio fue realizado mediante la aplicación de la escala de Waldrop modificada la cual ha sido la base de la mayoría de los estudios publicados respecto al tema. Este instrumento desarrollado originalmente para pero su sistematización con fines de investigación se da hasta que Waldrop utiliza, en 1968, una escala ponderada de 18 ítems que aplica en niños preescolares con trastornos de conducta, evidenciando una mayor frecuencia en esta población (62). Se han realizado desde entonces diversas mediciones en grupos poblacionales específicos, y se han encontrado correlaciones positivas en pacientes con diferentes trastornos, como déficit de atención (62), retraso mental, autismo y conducta violenta en la adolescencia, <sup>24</sup> además de la esquizofrenia (2, 3, 10, 13, 19, 22, 26), la cual es en realidad una lista de chequeo (check-list) de la presencia o ausencia de características fenotípicas que se consideran AFM. Como se ha discutido por otros autores <sup>7, 14, 20-21, 23-24, 53</sup>

2) una de las limitaciones de la escala de Waldrop, de la cual se deriva el instrumento utilizado para esta investigación, es que 1) no considera variaciones cuantitativas, 2) solo incluye aquellas alteraciones ya definidas en la escala lo cual impide hacer una evaluación de algunas otras variaciones que pueden llegar a presentarse en grupos específicos : por ejemplo en nuestro caso durante la evaluación de las AFM en los participantes de este estudio de investigación, observamos que algunos sujetos el grupo de TBP se presentaron una distancia interdigital del pulgar de aproximadamente 1cm, característica que no esta

incluida en la escala de Waldrop, o en alguna de las versiones modificadas de este instrumento, lo que podría en investigaciones futuras ser un elemento específico para evaluación de la misma y en este trastorno psiquiátrico en el que los estudios previos han demostrado la NO existencia o la mínima respecto a AFM, y en el que no podemos establecer con certeza la ausencia de las mismas. Es por eso que a pesar que diversos autores critican la subjetividad con la cual la escala de Waldrop podría ser tomada, también habría que reconocer que es una referencia para la evaluación de las mismas y reportar aquellas observaciones que aunque no se encuentren hasta el momento descritas, permitirían la evaluación más detalladamente de ciertas regiones del cuerpo, que no les brindamos la importancia necesaria, pero que posiblemente puedan utilizarse como indicadores fenotípicos y considerarse su contribución como factor de riesgo para la presentación de algún trastorno psiquiátrico como los evaluados en este trabajo.

3 Sería interesante el realizar esta evaluación de AFM en un tamaño de la muestra mayor proporcionándonos un resultado con un grado de certeza mayor.

4) Además aunque la apreciación de las AFM, pretende ser objetiva, en ocasiones un carácter tremendamente subjetivo, por lo que la consistencia interna y fiabilidad de cualquier evaluador siempre será cuestionable. Esta limitación disminuiría si se hicieran valoraciones independientes con 2 o más evaluadores.

## CONCLUSION

Se confirmó la hipótesis de este trabajo, respecto a la existencia de AFM en el grupo de Esquizofrenia presentándose de manera significativa estas anomalías en la región de la cabeza y apoyando la probable relación como un marcador fenotípico respecto alguna alteración en el neurodesarrollo que pudiera explicar el origen de este trastorno psiquiátrico, a un diagnóstico oportuno, a una prevención temprana, a un manejo integral que pueda re

insertar al individuo que tiene un trastorno psiquiátrico a la sociedad y poder llevar una calidad de vida aceptable. En futuras investigaciones de características similares a esta, podrán abrir nuevos objetivos o variables a evaluar como lo son los antecedentes familiares, problemas durante la gestación que pudieran explicar la etiología de la alteración en el neurodesarrollo en el cual pudiera desencadenar la existencia de algún trastorno mental y el cual actualmente está siendo objeto de investigaciones en la actualidad por las características propias de la enfermedad mental.

## COMENTARIOS

Estas AMF si bien fueron evaluados de manera individual sería interesante realizarlos en familiares por lo menos de 1er grado para conocer la asociación en caso de presentarse estas o la existencia de la heredabilidad lo que proporcionara mayor información respecto a la etiología de estas enfermedades.



## Bibliografía

1. McGrath J, Castle D. Does influenza cause schizophrenia? A five year review. *Aust N Z J Psychiatry*. 1995 Mar;29(1):23-31.
2. Lloyd T, Dazzan P, Dean K, Park SB, Fearon P, Doody GA, et al. Minor physical anomalies in patients with first-episode psychosis: their frequency and diagnostic specificity. *Psychol Med*. 2008 Jan;38(1):71-7.
3. Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi F. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1989;15(1):91-9.
4. CARLSON BM. *Embriología humana y biología del desarrollo*. 3ra edición ed. Madrid: Elsevier Iberoamericana; 2005.
5. Kelly OG, Melton DA. Induction and patterning of the vertebrate nervous system. *Trends Genet*. 1995 Jul;11(7):273-8.
6. Tenyi T, Trixler M, Csabi G. Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. *J Affect Disord*. 2009 Jan;112(1-3):11-8.
7. Caballero FF, A. et al. Anomalías menores y esquizofrenia. *Salud Mental*. 2007;30(5):12-9.
8. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*. 1998 Dec;155(12):1695-702.
9. Arseneault L TRea. Minor physical anomalies and family adversity as risk factors for violent delinquency in adolescence. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):917-23.
10. Cantor-Graae E, Ismail B, McNeil TF. Neonatal head circumference and related indices of disturbed fetal development in schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 1998 Aug 17;32(3):191-9.
11. JM A, editor. *Diagnostic dysmorphology*. . Nueva York y Londres; 1992.
12. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*. 1998 Jan;155(1):84-9.

13. Waldrop MF, Pedersen FA, Bell RQ. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Dev.* 1968 Jun;39(2):391-400.
14. Trixler M, Tenyi T, Csabi G, Szabo G, Mehes K. Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients: beyond the Waldrop Scale. *Am J Psychiatry.* 1997 May;154(5):691-3.
15. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2007 Jan;89(1-3):72-85.
16. McGrath JJ, van Os J, Hoyos C, Jones PB, Harvey I, Murray RM. Minor physical anomalies in psychoses: associations with clinical and putative aetiological variables. *Schizophr Res.* 1995 Dec;18(1):9-20.
17. Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res.* 2000 Jan-Feb;34(1):45-56.
18. Compton MT, Chan RC, Walker EF, Buckley PF. Minor physical anomalies: potentially informative vestiges of fetal developmental disruptions in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci.* 2010 Oct 23.
19. Byrom NA, Caballero F, Campbell MA, Chooi M, Lane AM, Hugh-Jones K, et al. T-cell depletion and in vitro thymosin inducibility in asthmatic children. *Clin Exp Immunol.* 1978 Mar;31(3):490-8.
20. Elizarraras-Rivas J, Fragoso-Herrera R, Cerdan-Sanchez LF, Ramos-Zepeda R, Barajas-Barajas LO, Troyo-Sanroman R, et al. Minor physical anomalies and anthropometric measures in schizophrenia: a pilot study from Mexico. *Schizophr Res.* 2003 Aug 1;62(3):285-7.
21. Trixler M, Tenyi T. Problems with the Waldrop scale. *Am J Psychiatry.* 2000 Mar;157(3):486.
22. McGrath J, El-Saadi O, Grim V, Cardy S, Chapple B, Chant D, et al. Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 May;59(5):458-64.

23. Sivkov ST, Akabaliev VH. Discriminating value of total minor physical anomaly score on the Waldrop physical anomaly scale between schizophrenia patients and normal control subjects. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):361-6.
24. Akabaliev VH, Sivkov ST. Internal consistency of Waldrop Physical Anomaly Scale in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2007 Feb 28;150(1):81-8.
25. Sivkov ST, Akabaliev VH, Akabalieva KV. Fluctuating asymmetry in dermatoglyphic traits in schizophrenic patients. *Folia Med (Plovdiv).* 2007;49(1-2):5-10.
26. Lane A, Larkin C. Schizophrenia: prevention and intervention. *Ir Med J.* 1997 Oct;90(6):211, 4.
27. Waldrop MF, Goering JD. Hyperactivity and minor physical anomalies in elementary school children. *Am J Orthopsychiatry.* 1971 Jul;41(4):602-7.
28. Campbell M, Geller B, Small AM, Petti TA, Ferris SH. Minor physical anomalies in young psychotic children. *Am J Psychiatry.* 1978 May;135(5):573-5.
29. Kronmuller KT, Schroder J, Kohler S, Gotz B, Victor D, Unger J, et al. Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res.* 2009 Oct 30;174(1):62-6.
30. Culav-Sumić J JV. Minor physical anomalies in women with recurrent unipolar depression. *Psychiatry Res.* 2010;176(1):22-5.
31. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry.* 1997 Jan 1;41(1):86-106.
32. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 2008 Jan;13(1):36-64.
33. Tenyi T, Trixler M, Csabi G, Jeges S. Minor physical anomalies in non-familial unipolar recurrent major depression. *J Affect Disord.* 2004 Apr;79(1-3):259-62.
34. Lohr JB, Alder M, Flynn K, Harris MJ, McAdams LA. Minor physical anomalies in older patients with late-onset schizophrenia, early-onset schizophrenia, depression, and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1997 Fall;5(4):318-23.

35. Ivkovic M, Damjanovic A, Paunovic VR. [Correlation of neurodevelopmental disorders in schizophrenia]. *Srp Arh Celok Lek.* 2003 Jul-Aug;131(7-8):294-9.
36. Compton MT, Walker EF. Physical manifestations of neurodevelopmental disruption: are minor physical anomalies part of the syndrome of schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2009 Mar;35(2):425-36.
37. Ismail BT, Cantor-Graae E, Cardenal S, McNeil TF. Neurological abnormalities in schizophrenia: clinical, etiological and demographic correlates. *Schizophr Res.* 1998 Apr 10;30(3):229-38.
38. Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Knijnik D, Teruchkin B, Ghisolfi E, Henriques A. Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia. *Braz J Med Biol Res.* 2001 Feb;34(2):155-63.
39. Gourion D, Gourevitch R, Leprovost JB, Olie HJP, Krebs MO. [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *Encephale.* 2004 Mar-Apr;30(2):109-18.
40. Gourion D, Goldberger C, Olie JP, Loo H, Krebs MO. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr Res.* 2004 Mar 1;67(1):23-31.
41. Gourion D, Leroy S, Bourdel MC, Goldberger C, Poirier MF, Olie JP, et al. Cerebellum development and schizophrenia: an association study of the human homeogene *Engrailed 2*. *Psychiatry Res.* 2004 Apr 30;126(2):93-8.
42. Stevens JR. Anatomy of schizophrenia revisited. *Schizophr Bull.* 1997;23(3):373-83.
43. Rakic P. Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. *Prog Brain Res.* 1988;73:15-37.
44. O'Connell P, Woodruff PW, Wright I, Jones P, Murray RM. Developmental insanity or dementia praecox: was the wrong concept adopted? *Schizophr Res.* 1997 Feb 7;23(2):97-106.

45. Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Jean Bayle F, Loo H, Krebs MO. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. *Psychiatry Res.* 2004 Jan 30;125(1):21-8.
46. Dean K, Dazzan P, Lloyd T, Morgan C, Morgan K, Doody GA, et al. Minor physical anomalies across ethnic groups in a first episode psychosis sample. *Schizophr Res.* 2007 Jan;89(1-3):86-90.
47. O'Callaghan E, Larkin C, Kinsella A, Waddington JL. Familial, obstetric, and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1991 Apr;148(4):479-83.
48. MI M-F. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genetics.* 1998;76:291-6.
49. Navarro-Mateu F, Martinez S, Van Os J, Barcia D. [Neurodevelopmental hypothesis in functional psychosis]. *Actas Esp Psiquiatr.* 1999 Jul-Aug;27(4):264-72.
50. White JL MT, Caspi A, et.al. Measuring impulsivity and examining its relationship to delinquency. *J Abnorm Psychol* 1994;103(2):192-205.
51. Flynn SW, Lang DJ, Mackay AL, Goghari V, Vavasour IM, Whittall KP, et al. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol Psychiatry.* 2003 Sep;8(9):811-20.
52. Alen JF, Lobato RD, Gomez PA, Boto GR, Lagares A, Ramos A, et al. Intracranial hemangiopericytoma: study of 12 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143(6):575-86.
53. Xu T, Chan RC, Compton MT. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(9):e24129.

## **Anexos: Definiciones operativas de las variables a medir. Malformaciones menores (propriadamente dichas)**

### **C A B E Z A**

#### **Cráneo**

- *Frente plana.*- La prominencia ósea frontal no guarda una curvatura notable, sino que tiende a mantenerse llana.
- *Braquicefalia clínica.*- El occipucio está sensiblemente plano, con acortamiento del eje anteroposterior del cráneo.
- *Trigonocefalia.*- Se observa deformidad del cráneo con una proyección anterior de la frente que le da un aspecto triangular en un imaginario corte coronal.
- *Frente prominente.*- La frente sobresale por delante del puente nasal sin suponer una deformidad en la forma del cráneo (como en la trigonocefalia).
- *Occipucio prominente.*- Borde óseo a nivel del occipucio que sobresale en la palpación.
- *Remolino doble.*- Presencia de 2 ó más remolinos en cráneo.
- *Cabello fino y eléctrico.*- Cabello delgado, quebradizo, que se peina con gran dificultad y tiende a erizarse.
- *Asimetría facial.*- Se observa una marcada diferencia en la forma de la hemicara respecto a la otra, o del tamaño.

#### **Ojos**

- *Coloboma.*- Pérdida de continuidad en un sector circular del iris.
- *Manchas de Brushfield.*- Manchas blanquecinas en el iris.
- *Hipocanto.*- La distancia entre los cantos internos es menor del 90% del promedio del ancho de los ojos.

#### **Nariz**

*Philtrum plano.*- No se distinguen bordes entre nariz y el labio superior.

#### **Boca**

- *Úvula bifida.*- La úvula muestra una hendidura notable que la divide en 2 porciones.
- *Paladar ojival.*- El paladar duro es alto y notablemente cóncavo, formando un ángulo agudo en el ápice.
- *Lengua escrotal.*- Presenta fisuras laterales marcadas que se acentúan al doblarla sobre la base.
- *Fosetas labiales.*- Hundimientos sobre la mucosa labial que pueden o no producir secreción.
- *Frenillos múltiples.*- Más de un pliegue de tegumento en la unión buco-labial y/o en la unión de la lengua con su base.
- *Lengua con manchas suaves y rugosas.*- Presencia de papilas hipertrofiadas, que dan aspecto rugoso e irregular a la superficie de la lengua.

#### **Orejas**

- *"En taza".*- Pabellón auricular con escasos pliegues y notablemente cóncavo.
- *Doble antihélix.*- Pliegue marcado sobre el canto externo del pabellón auricular.
- *Pliegue del lóbulo auricular.*- Surco a lo largo del lóbulo de la oreja.

- *Falta del lóbulo auricular.*- Oreja incompleta por ausencia total del lóbulo.
- *Fosetas preauriculares.*- Uno o más hundimientos puntiformes en posición rostral respecto al pabellón auricular.
- *Apéndices preauriculares.*- Una o más excrecencias cutáneas en posición rostral respecto al pabellón auricular.
- *Forma 'primitiva'.*- Oreja casi plana, con hélix de un solo pliegue y trago corto.
- *Implantación baja.*- El borde superior del pabellón auricular se encuentra por debajo de la línea horizontal que pasa por el canto externo del ojo ipsilateral.
- *Orejas malformadas.*- Los pabellones auriculares presentan, de manera indefinida, la falta de alguno de sus elementos o presentan una disposición de éstos que resulta marcadamente anómala.

## CUELLO

- *Pterigium colli.*- Presencia de bandas de tejido que van de la nuca al borde superior del tórax y que le dan un aspecto “alado”.
- *Piel redundante.*- Presencia de repliegues cutáneos que tienden a pender en reposo, como piel ‘sobrante’.

## TÓRAX

- *Ausencia de pezón.*- Presencia de un solo o ningún pezón reconocible.
- *Pezones supernumerarios.*- Presencia de tejido hiperpigmentado y con relieve a lo largo de la línea mamaria.
- *Pectus excavatum.*- El plano de la línea media del tórax (correspondiente al esternón) se encuentra por debajo (posterior) del plano formado por la parte más anterior de los arcos costales al mismo nivel.
- *Pectus carinatum.*- El plano de la línea media del tórax (correspondiente al esternón) se encuentra por encima (anterior) del plano formado por la parte más anterior de los arcos costales al mismo nivel.

## DORSO

- *Hoyuelos sacros.*- Presencia de hundimientos puntiformes en la región correspondiente a hueso sacro, ya sea en la línea media o laterales.
- *Barba de fauno.*- Presencia de un mechón de vello en la región que va del cuerpo vertebral de L2 al sacro. Puede o no estar hiperpigmentada y sobresale del resto de la piel circundante.

## ABDOMEN Y GENITALES

- *Hernia umbilical/inguinal.*- Protrusión de un saco correspondiente al asa intestinal cuando se realiza la maniobra de Valsalva a través de un canal que permite la entrada de un dedo a través del ombligo (primer caso) o del canal inguinal (2° caso).

## EXTREMIDADES

### Superiores

- Sindactilia 2° y 3er dedos.-Pliegue palmar transverso.- Presencia de una línea cutánea que tiene continuidad a través de todo el diámetro lateral del carpo.
- Pliegue de flexión único 5° dedo.- Ausencia de una de las líneas cutáneas correspondientes a las uniones interfalángicas distal y proximal, respectivamente.
- Hipoplasia ungueal.- Tamaño del lecho ungueal desproporcionadamente menor respecto al pulpejo correspondiente en al menos 3 de 20 dedos.

### Inferiores

- Sindactilia 2° y 3er ortejos .- Presencia de un pliegue cutáneo más alto que en el resto de los dedos entre el dedo índice y medio del pie. Se excluye si hay sindactilia ósea.
- Talón prominente.- El borde posterior del talón sobresale de la vertical que pasa por el punto más posterior de la pierna.
- Tercer dedo mayor que el segundo.- El 3er artejo tiene una longitud mayor que el 2° artejo.

## PIEL

- *Manchas café con leche*.- Presencia de lesiones pigmentadas, mayores de 1cm<sup>2</sup> sin relieve y con bordes bien definidos.
- *Hemangioma*.- Presencia de lesión cutánea roja o violácea de distribución vascular. Se excluyen aquellas extensas en cara que constituyen un conflicto estético o que, por su relieve, son deformantes.
- *Nevos anormales*.- Lesión hiperpigmentada con folículos pilosos o coloración irregular o con relieve mayor de 1cm<sup>2</sup>.

## VARIANTES FENOTIPICAS

### CABEZA

#### Cráneo

- ✓ *Micrognatia*.- El mentón está por detrás de la vertical que pasa por el nasion.
- ✓ *Sinofridia*.- Hay continuidad en la presencia de folículos pilosos entre una y otra ceja.
- ✓ *Implantación baja de pelo*.- Presencia de folículos pilosos en la nuca por debajo de la horizontal que pasa por el mentón.
- ✓ *Pico de viuda*.- La línea de nacimiento de cabello en región frontal toma la forma de "V" en la línea media.

#### Ojos

- ✓ *Ptoxis palpebral*.- Se observa una caída palpebral que alcanza a cubrir un tercio del iris.
- ✓ *Pliegue palpebral descendente (fisura mongoloide)*.- Pliegue cutáneo en cantos externos que se dirige hacia abajo.
- ✓ *Pliegue palpebral ascendente (fisura antimongoloide)*.- Pliegue cutáneo en cantos externos que se dirige hacia arriba.
- ✓ *Telecanto*.-La distancia entre los cantos internos es mayor del 110% del promedio del ancho de los ojos.
- ✓ *Pliegues epicánticos*.- Presencia de un reborde de tegumento que cubre los lacrimales en los cantos internos.



## Nariz

- ✓ *Philtrum prominente.*- Los pliegues nasolabiales se extienden más allá del punto medio entre la punta de la nariz y su base.
- ✓ *Puente plano.*- No existe una diferenciación visible entre el relieve formado entre el puente nasal y los cantos nasales.
- ✓ *Puente prominente.*- El puente nasal se proyecta hacia adelante de una manera desproporcionada con respecto a la frente.
- ✓ *Puente largo.*- El puente nasal se prolonga de manera desproporcionada desde el nasion hasta la punta de la nariz.
- ✓ *Narinas evertidas.*- Las fosetas nasales presentan el borde externo elevado de manera que es visible la mucosa.

## Boca

- ✓ *Paladar alto.*- El techo del paladar duro se ubica al menos 1 cm más arriba del plano horizontal que pasa por la unión gingivodental interna de los incisivos superiores.
- ✓ *Macroglosia.*- La punta de la nariz puede tocar la punta de la lengua.
- ✓ *Apertura bucal grande/pequeña.*- La boca libremente abierta se estima desproporcionadamente mayor o menor respecto a las proporciones de la cara.
- ✓ *Encías hendidas.*- Se observa una solución de continuidad en alguna porción interdental del tejido gingival.
- ✓ *Labio superior delgado.*- La mucosa labial mide menos de 4 mm.
- ✓ Orejas
- ✓ *Asimetría en tamaño/forma.*- Los pabellones auriculares presentan una diferencia en su sitio de implantación mayor de 1cm, o en su longitud medida de su borde más inferior al más superior. Hay diferencia en la disposición espacial del hélix respecto al pabellón contralateral.
- ✓ *Protruyentes.*- El plano del pabellón auricular forma un ángulo mayor de 45° respecto al plano sagital de la cabeza.
- ✓ *Suaves y plegables.*-La orejas pueden enrollarse sobre el hélix sin dolor y con facilidad.
- ✓ *Pico de Darwin.*- Se observa un reborde cartilaginoso que remarca la irregularidad entre la unión de la curva superior y la curva posterior del hélix.
- ✓ Cuello
- ✓ *Cuello corto.*- Se observa la longitud del cuello menor a la mitad de la distancia cefalocaudal del ápex del cráneo a su base.

## EXTREMIDADES

### Extremidades superiores

- ✓ *Hoyuelos acromiales.*- Presencia de hundimientos cutáneos en región deltoidea.
- ✓ *Hoyuelos en codo.*- Presencia de hundimientos cutáneos en región posterior de la articulación húmero-radio-cubital.
- ✓ *Clinodactilia del 5° dedo.*- El dedo meñique forma un ángulo menor de 180° tomando como vértice cualquiera de las articulaciones interfalángicas.
- ✓ *Braquidactilia.*- La longitud del tercer dedo, de la base a la punta es menor del 75% que la longitud de la base del carpo a la base del 3er dedo.
- ✓ *Manos asimétricas.*- Una mano presenta diferencia notable en el tamaño del carpo o de los dedos respecto a la otra.
- ✓ *Dedos regordetes.*- La forma de los dedos está disminuida en su eje longitudinal y aumentado su diámetro, dándole un aspecto de salchicha.
- ✓ *Largo de dedos inusual.*- La longitud del 3er dedo es notablemente mayor que la longitud medida de la base del carpo a la base del 3er dedo.

- ✓ Inferiores
- ✓ *Amplitud de distancia 1er y 2º artejos.*- Se observa una notable separación entre ambos dedos, los que en reposo no se tocan.
- ✓ *Hoyuelos tuberosidad tibial.*- Presencia de hundimientos cutáneos en región anterio-superior de la pierna.
- ✓ *Pies asimétricos.*- Un pie presenta diferencia notable en el tamaño del tarso, del talón o de los dedos respecto a la otra.
- ✓ *Pliegue plantar longitudinal.*- Presencia de una línea cutánea que tiene continuidad a lo largo de la región metatarsiana.
- ✓ *Dedos cabalgados.*- Al menos uno de los dedos, en reposo, se encuentra descendido respecto a los otros observados en un eje coronal.
- ✓ *Uñas hiperconvexas.*- La cara superficial de las uñas en los pies se encuentra notablemente curvada, formando un arco de 180º en un corte transversal.

Inventario de Anomalías Físicas Menores			
Variantes fenotípicas / Malformaciones menores			FOLIO
<b>C A B E Z A</b>	Presente	Boca (continúa)	Presente
	Cráneo		
<b>Perímetro cefálico anormal</b>	1	<b>Apertura bucal grande/pequeña</b>	12
<b>Frente plana</b>	2	<b>Encías hendidas</b>	13
<b>Braquicefalia clínica</b>	3	Orejas	
<b>Frente prominente/trigonocefalia</b>	4	"En taza"	1
<b>Occipucio prominente</b>	5	Doble antihélix	2
<b>Asimetría facial</b>	6	Pliegue del lóbulo auricular	3
<b>Micrognatia</b>	7	Falta del lóbulo auricular	4
	Pelo	Fosetas preauriculares	5
Remolino doble	1	Forma 'primitiva'	6
Fino y eléctrico	2	<b>OREJAS MALFORMADAS</b>	7
<b>Sinofridia</b>	3	Apéndices preauriculares	8
<b>Implantación baja</b>	4	Implantación baja	9
<b>Pico de viuda</b>	5	Lóbulos adherentes	10
	Ojos	<b>Asimetría en tamaño/forma</b>	11
Coloboma	1	<b>Protruyentes</b>	12
Manchas de Brushfield	2	<b>Suaves y plegables</b>	13
Hipocanto	3	<b>C U E L L O</b>	
<b>Ptois palpebral</b>	4	Pterigium colli	1
<b>Fisura palpebral descendente</b>	5	Piel redundante	2
<b>Fisura palpebral ascendente</b>	6	<b>Corto</b>	3
<b>Heterocromía</b>	7	<b>T Ó R A X</b>	
<b>Telecanto</b>	8	<b>Ausencia de pezón</b>	1
<b>Pliegues epicánticos</b>	9	<b>Pezones supernumerarios</b>	2
	Nariz	Pectus excavatum	3
Philtrum plano	1	Pectus carinatum	4
<b>Base anormal</b>	2	Hoyuelos sacros	5
<b>Philtrum prominente</b>	3	<b>Barba de fauno</b>	6
<b>Puente plano</b>	4	<b>E X T R E M I D A D E S</b>	
<b>Puente prominente</b>	5	<b>Superiores</b>	
<b>Puente largo</b>	6	Sindactilia 2° y 3er dedos	1
<b>Narinas evertidas</b>	7	Pliegue palmar transversal	2
	Boca	Pliegue de flexión único 5° dedo	3
Úvula bífida	1	Hipoplasia ungueal	4
Paladar ojival	2	<b>Uñas hiperconvexas</b>	5
Lengua escrotal	3	<b>Braquidactilia (retarded)</b>	6
Fosetas labiales	4	<b>Hoyuelos acromiales</b>	7
Frenillos múltiples	5	<b>Hoyuelos en codo</b>	8
Labio superior delgado	6	<b>Clinodactilia 5° dedo</b>	9
Lengua con manchas suaves y rugosas	7	<b>Manos asimétricas</b>	10
<b>Paladar hendido</b>	8	<b>Dedos 'tapering' (regordetes)</b>	11
<b>Paladar alto</b>	9	<b>Dedos cabalgados</b>	12
<b>Labio hendido</b>	10	<b>Largo de dedos inusual</b>	13
<b>Macroglosia</b>	11		

Inferiores			
Sindactilia 2° y 3er artejos	1	<b>PIEL</b>	
3er dedo > 2°	2	Manchas café con leche	1
Talón prominente	3	<b>Hemangioma</b>	2
<b>Amplitud de distancia 1er y 2° art.</b>	4	<b>Nevos anormales</b>	3
<b>Hoyuelos tuberosidad tibial</b>	5	<b>ABDOMEN Y GENITALES</b>	
<b>Pies asimétricos</b>	6	<b>Hernia Inguinal/Abdominal</b>	1
<b>Braquidactilia (retarded)</b>	7	<b>Hipospadias glandular</b>	2
<b>Dedos cabalgados</b>	8		
<b>Uñas hiperconvexas</b>	9		
<b>Pieque plantar longitudinal</b>	10		

Observaciones encontradas durante la exploración
Tipo de malformación de oreja, anomalías en dientes (tipo), lesiones cutáneas, sospecha de malformaciones mayores, otras.

## **I. Consentimiento informado**

### **TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:**

"Anomalías Físicas Menores en pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramon de la Fuente Muñiz con diagnóstico de Esquizofrenia, Trastorno Bipolar y Trastorno Depresivo Mayor"

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA EL PACIENTE.**

He tenido junto con el Investigador Responsable una entrevista clínica en donde se me informó de la investigación, su justificación, los objetivos y los procedimientos.

El presente estudio se justifica por la falta de información relacionada con las Anomalías Físicas Menores en trastornos psiquiátricos como la Esquizofrenia, Trastorno Bipolar y Trastorno Depresivo Mayor en la población mexicana. Este estudio podrá aportar mayor conocimiento relacionado con la estos trastornos y el neurodesarrollo desde la embriogénesis. El objetivo final de este estudio es aportar una herramienta mas a los medicos e instituciones con la finalidad de proporcionar información para futuras investigaciones así como poder mejorar la toma de decisiones en salud en Mexico en el área de prevención durante la gestación.

De tal manera que no recibire de manera directa un beneficio por participar en este estudio. El riesgo de participar es minino y corresponderia a las complicaciones de abandonar mi seguimiento farmacologico y médico establecido (el cual es independiente de este estudio).

Mi participación consistirá en aportar datos relacionados a la evaluación antropométrica basadea en la escala de Waldrop para las anomalías Físicas Menores en los pacientes incluidos para esta investigación, considerando que todos los datos que le proporcione al Investigador Responsable serán absolutamente confidenciales.

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que yo no desee participar en ella, puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento y entiendo que de ninguna manera afectará negativamente la calidad de la atención médica que voy a recibir. De esta forma y como se mencionó anteriormente, mi participación es importante ya que podrá contribuir al conocimiento que los médicos tienen acerca de las anomalías físicas menores del trastorno que se investiga.

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y este ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio.

La información que le brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a mi familiar responsable, ni a ninguna otra persona ajena a este estudio sin mi autorización, excepto en el caso en que la ley lo obligue.

**Contacto.**

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar al investigador responsable de este estudio, Dra. Isabel L. Espinoza Luna al teléfono 4160-5277 : o bien directamente en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Edificio de Servicios Clínicos, Modulo D.

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente.

\_\_\_\_\_  
Fecha.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador.

\_\_\_\_\_  
Fecha.

\_\_\_\_\_  
Nombre del investigador.

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 2