



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
Campo del Conocimiento: Psiquiatría**

**UN ESTUDIO DE LA AGREGACIÓN FAMILIAR DE ANORMALIDADES
FÍSICAS MENORES EN LA ESQUIZOFRENIA**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA:

FÉLIX ARMANDO AMBROSIO GALLARDO

TUTORES DE TESIS

Dr. Carlos Sabas Cruz Fuentes

Dr. Jorge Caraveo Anduaga

Dr. Gerhard Heinze Martin

Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud.
UNAM

México, D.F. marzo 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

Antecedentes			
Trastorno del neurodesarrollo en la esquizofrenia.			1
Anomalías congénitas mayores			1
Anormalidades estructurales del cerebro.			1
Enfermedad médica comórbida.			2
La exposición prenatal a las infecciones.			3
Las complicaciones obstétricas maternas.			3
Las anomalías físicas menores (AFM)			3
Las anomalías físicas menores (AFM), escalas.			
Comparación entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos			4
Comparación entre pacientes con esquizofrenia y sus familiares.			10
Estudios longitudinales.			11
Escalas de AFM entre grupos étnicos.			11
AFM por región corporal y anomalía.			14
Metaanálisis de la comparación entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos.			16
Variables antropométricas.			
Comparación entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos.			18
Medidas antropométricas por región corporal.			21
Anomalías físicas menores: ¿marcador biológico, fenotipo o endofenotipo?			22
Clinimetría de la escala de gourion.			24
Justificación.			24
Método			
Pregunta de investigación.			26
Objetivos.			
Objetivo general.			26
Objetivos específicos.			26
Hipótesis.			26
Diseño de la investigación.			27
Participantes.			27
Variables.			
Variables independientes:			28
Variables dependientes:			28
Instrumentos.			
MINI.			30
Escala Gourion.			31
Medidas Antropométricas.			31
Procedimiento.			31
Análisis estadístico.			32
Resultados.			
Participantes			33
Puntuaciones de la escala Gourion total y por región corporal.			34
Comparación de las variables antropométricas			51
Heredabilidad de las medidas antropométricas. Comparación entre familias control y familias caso.			53
El caso del paladar.			54
Propiedades clinimétricas de la Escala Gourion.			54
Conclusiones y Discusión.			57
Bibliografía.			63
Anexos.			
A. Medidas antropométricas de Judith Hall.			I
B. Escala de Anomalías Físicas Menores.			V
C. Consentimiento informado.			VII
D. Estadísticas por AFM Escala de Gourion.			IX
E. Estadísticas para el paladar.			XLVII
F. Estadísticas por medida antropométrica.			LI

RESUMEN

Las anomalías físicas menores (AFM) son rasgos dismórficos que reflejan desviaciones del desarrollo temprano, son variantes morfológicas que aparecen durante los primeros trimestres de gestación y pudieran ser utilizadas como un marcador de riesgo de la enfermedad en personas susceptibles. La revisión de la literatura muestra apoyo a la hipótesis de que la esquizofrenia es el resultado de disturbios durante la organogénesis temprana, es decir, durante el neurodesarrollo. La esquizofrenia co-ocurre con neuropatologías, las principales anomalías congénitas, las anomalías físicas menores, y otros problemas médicos, que se determinan en la organogénesis temprana. Existe evidencia de que la esquizofrenia también co-ocurre con las infecciones prenatales y complicaciones obstétricas maternas durante la organogénesis temprana. La bibliografía concuerda en general que existe un exceso de AFM en los pacientes con esquizofrenia comparados con sujetos normales. El problema de interpretación del exceso de AFM en la esquizofrenia es su especificidad. Cuando las AFM fueron evaluadas utilizando los instrumentos como la escala Waldrop el exceso de AFM fueron reportadas en otros trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno por Déficit de Atención y el Síndrome de Down; sin embargo, no se ha establecido fehacientemente si la topografía de las AFM es similar o distinta en estos diversos trastornos, los cuales habían recibido insuficiente investigación sistemática (Lane, 1997). En los estudios revisados la comparación de las AFM con familiares es poco sistemática y en varios de ellos el número de familiares estudiados es menor que el de pacientes. No se ha estudiado sistemáticamente la familia nuclear completa. Tampoco ningún estudio incluyó variables psicométricas para la escala modificada de Gourion. El propósito de este estudio es comparar las AFM entre familias nucleares completas (familias con un miembro con esquizofrenia y familias control), determinando la agregación familiar (concordancia y heredabilidad) de las AFM; la evidencia de agregación familiar se considera cuando existen diferencias entre las familias control y las familias caso, que estas diferencias persistan cuando se elimina del análisis el paciente de las familias caso y cuando no haya diferencias entre los familiares de primer grado del paciente y el paciente, ya sea como escala o para cada una de las AFM individualmente. Otro propósito es el estudio de un grupo seleccionado de medidas antropométricas de la cabeza. También se determinarán las propiedades clinimétricas de la escala de Gourion evaluando su consistencia interna, validez de constructo y la validez diagnóstica. Se investiga si la suma de las AFM es un constructo latente confiable. **Resultados.** Participaron 62 familias con al menos un miembro con diagnóstico de esquizofrenia y 61 familias control. La muestra total se constituyó por 533 sujetos, 284 del grupo de familias con un miembro esquizofrénico: 66 de los cuales presentaron el diagnóstico de esquizofrenia: 62 hermanos, 2 padres y 2 madres; 218 son familiares de los probandos. Las medias para la puntuación total de la escala de Gourion fue de 5.72 ± 2.3 AFM en las familias caso y de 4.46 ± 1.8 AFM para las familias control; La media de las familias caso sin considerar del análisis el paciente fue de 5.59 ± 2.3 AFM; para los pacientes la media fue de 6.14 ± 2.4 AFM. En el análisis por anomalías se encontraron diferencias en once anomalías, no se encontró evidencia de heredabilidad ni concordancia. Las medidas antropométricas muestran que las medidas con mayor significancia fueron: mayores en las familias caso, siendo el Índice Cefálico, la Inclinación de la Comisura Palpebral Derecha, la Distancia Zigomática, el Ancho del Paladar, la Altura del Paladar y la Longitud Cefálica; y menores en las familias caso, la Altura Frontal, la Longitud Nasal, el Ancho de la Oreja Derecha, la Protrusión de la Oreja Derecha, la Protrusión de la Oreja Izquierda, la Protrusión Nasal y la Rotación de la Oreja Derecha. **Conclusiones:** Las AFM se presentan con mayor frecuencia en los pacientes, pero persiste un

patrón de baja consistencia entre ellas, se concluye que las AFM pudieran ser un marcador de problemas en el neurodesarrollo y es poco viable que la escala de Gourion pueda ser considerada como endofenotipo dadas sus pobres características clinimétricas.

ANTECEDENTES

Trastorno del neurodesarrollo en la esquizofrenia.

Entre las diversas teorías sobre la etiología de la esquizofrenia, uno de los modelos más aceptados es el considerarla como un trastorno del neurodesarrollo. La hipótesis del neurodesarrollo postula que la esquizofrenia es un trastorno del desarrollo relacionado con un defecto cerebral. El defecto cerebral es el resultado de los acontecimientos genéticos o epigenéticos anormales, y está influenciado por un conjunto diverso de eventos ambientales, tanto prenatales como postnatales. El defecto del cerebro con el tiempo conduce a los síntomas de la esquizofrenia en la adolescencia o en la edad adulta. El apoyo a la hipótesis del neurodesarrollo es abundante (Bloom, 1993; Weinberger, 1987), aunque existen algunos autores que critican esta postura (Lieberman, 1999; Weinberger, 1996). Las evidencias que apoyan la hipótesis del neurodesarrollo son resumidas por McClure y Lieberman (2003).

A pesar de la evidencia encontrada sobre la hipótesis del neurodesarrollo, es importante señalar que la causa o etiología de la esquizofrenia sigue siendo desconocida y es aparentemente compleja. Además, a pesar de numerosos hallazgos que están de acuerdo con la hipótesis del neurodesarrollo, ningún mecanismo unificador ha sido propuesto (Mc Clarke, Harley, y Cannon, 2006). Se tienen evidencias a favor de la teoría, pero aún no se han sintetizado para formar un marco teórico coherente.

El apoyo a la hipótesis de que la esquizofrenia resulta de la vulnerabilidad de la organogénesis temprana se puede encontrar en la existencia de anomalías fenotípicas que se sabe se establecen en la etapa temprana del neurodesarrollo y que se observan con mayor frecuencia en las personas con este diagnóstico en comparación con las personas no afectadas. La literatura reporta seis categorías de anomalías que se asocian con la esquizofrenia: anomalías congénitas mayores, anomalías estructurales del cerebro, comorbilidades médicas, la exposición prenatal a las infecciones, las complicaciones obstétricas maternas y las anomalías físicas menores (motivo de este estudio).

- a) **Anomalías congénitas mayores.** Aunque la distinción entre las anomalías congénitas mayores y menores es un tanto arbitraria, una característica general de una anomalía congénita importante es que siendo estructural tiene consecuencias médicas, quirúrgicas, o cosméticas graves (por ejemplo, Matalon, Schechtman, Goldzweig, y Ornoy, 2002). Algunas de estas anomalías congénitas mayores son: el síndrome de DiGeorge, el síndrome PraderWilli, la enfermedad de Huntington, y la polidactilia.
- b) **Anomalías estructurales del cerebro.** Es bien sabido que los cerebros de personas con el diagnóstico de esquizofrenia son significativamente diferentes de los cerebros de las personas no afectadas. Un hallazgo consistente con respecto a las alteraciones estructurales del cerebro es que el volumen de varias regiones del cerebro de las personas con diagnóstico de esquizofrenia es anormal. Shenton et al. (2001) revisaron 193 estudios de resonancia magnética en la esquizofrenia, la mayoría de los hallazgos implicaban la ampliación de los Cavum septi pellucidum en el 92% de los estudios, la ampliación de los ventrículos laterales en 80% de los estudios, la reducción del volumen del lóbulo temporal medio (incluyendo el complejo amígdala-hipocampo) en el 74% de los estudios, y la ampliación del tercer ventrículo en el 73% de los estudios. Tabla 1.

Tabla 1. Revisión bibliográfica donde se muestran los estudios con resultados positivos para diversas alteraciones estructurales. Shenton et al. (2001).

Alteración Estructural	Porcentaje de estudios donde se encontró la anomalía	Número de estudios	Número de días para la aparición de la estructura cerebral después de la fertilización
Reducción del bulbo olfatorio	100	1	3
Agrandamiento del cavum septum pellucidum	9	12	28
Agrandamiento de los ventrículos laterales	80	55	28
Reducción del volumen temporal medio	74	49	33
Agrandamiento del tercer ventrículo	73	33	28
Reducción del volumen del giro temporal superior	67	15	120
Agrandamiento de los ganglios basales	64	25	33
Anormalidades del cuerpo caloso	63	27	3
Reducción del volumen del lóbulo temporal	61	51	33
Plano temporal izquierdo mayor que el derecho	60	10	7
Reducción del volumen del lóbulo frontal	60	50	33
Reducción del lóbulo parietal	60	15	33
Reducción del Tálamo	4	12	35
Reducción del lóbulo occipital	4	9	33
Reducción del cerebelo	3	13	3
Reducción del volumen cerebral	22	50	20

c) Enfermedad médica comórbida. Las personas diagnosticadas con esquizofrenia presentan mayores tasas de la enfermedad médica comórbida, indicando que la esquizofrenia es el resultado de las perturbaciones durante la embriogénesis temprana. Sin embargo, muchos otros factores pueden contribuir a la comorbilidad de la esquizofrenia y a las condiciones médicas, tales como el uso de los fármacos antipsicóticos y estilo de vida poco saludable. El ochenta y cinco por ciento de las personas diagnosticadas con esquizofrenia fuman cigarrillos, frente al 33% de la población general, y las personas con diagnóstico de esquizofrenia tienen más del 50% de probabilidad de tener sobrepeso o ser obesos. Por lo tanto, la comorbilidad médica en personas con diagnóstico de esquizofrenia no puede considerarse como prueba concluyente de la hipótesis, pero en cierto sentido está de acuerdo con ésta. Además, las personas diagnosticadas con esquizofrenia tienen una tasa de mortalidad superior en comparación con la población general. La causa más importante del exceso de mortalidad de las personas con diagnóstico de esquizofrenia fue de suicidio (28% de las muertes en exceso), seguido por los accidentes (12%) y homicidio (1%). Brown en un metaanálisis (1997) muestra que el 60 % del exceso de mortalidad de las personas con diagnóstico de esquizofrenia se debe a causas naturales, además, mostró que las personas con diagnóstico de esquizofrenia sufren de los mismos tipos de enfermedades de la población general, pero más a menudo. Paradojicamente, las personas diagnosticadas con esquizofrenia parecen tener un menor riesgo de cáncer. Las personas diagnosticadas con esquizofrenia tienen un mayor riesgo para las siguientes enfermedades médicas: Enfermedad cardiovascular, con un riesgo de muerte por enfermedades del corazón es de 50 a 75% en las personas diagnosticadas con este padecimiento, en comparación con el 33% de la población general. El corazón comienza a desarrollarse durante la embriogénesis temprana, por lo tanto, el aumento del riesgo de enfermedades del corazón puede ser debido a alteraciones durante este período embrionario. La muestra de pacientes con esquizofrenia tenía significativamente más a menudo asma (16% frente a 8%), bronquitis crónica (15% frente a 6%), y el enfisema (10% frente a 2%). En el

estudio se controlaron las prevalencias por edad, sexo, raza o etnia, índice de masa corporal y tabaquismo, así como el aumento de riesgo de enfermedades pulmonares en personas con diagnóstico de esquizofrenia que no puede ser completamente explicado por su estilo de vida poco saludable. Los pulmones comienzan a desarrollarse alrededor de 26 días después de la fertilización, con la aparición de la yema del pulmón, durante la organogénesis temprana.

- d) **La exposición prenatal a las infecciones.** Existen algunos indicios de que las infecciones prenatales conducen a un mayor riesgo de esquizofrenia (Brown, 2006; Brown & Susser, 2002). Para dar evidencia a la hipótesis de que la esquizofrenia es el resultado de las perturbaciones durante la embriogénesis temprana, es importante conocer si la infección se produjo durante este periodo. No existen estudios que evalúen en forma específica si las infecciones entre 20 y 40 días después de la fecundación conducen a un mayor riesgo de esquizofrenia. Sin embargo, hay estudios que muestran la relación entre las infecciones durante el primer trimestre del embarazo y el desarrollo de esquizofrenia. Las infecciones con mayor asociación son: **Influenza.** Muchos estudios se han realizado para examinar la relación entre la exposición prenatal a la gripe y la esquizofrenia. Ebert y Kotler (2005) revisaron la literatura y encontraron resultados contradictorios; 11 estudios reportaron una relación positiva entre la gripe y la esquizofrenia, mientras que otros ocho estudios no encontraron dicha asociación. **Rubeola.** A. S. Brown et al (2001) examinaron a un grupo de 53 sujetos cuyas madres habían sido expuestas a una pandemia de rubéola durante el embarazo en 1964, a la edad de 34 años, 21% de los sujetos recibió el diagnóstico de esquizofrenia. **Toxoplasmosis.** Wang et al (2006) analizaron las muestras de sangre de 600 personas diagnosticadas con esquizofrenia, 600 personas con trastornos afectivos, 200 personas con enfermedad física, y 200 controles no afectados, sobre la reactividad del suero a la toxoplasmosis. 14% de las personas diagnosticadas con esquizofrenia tenían anticuerpos para toxoplasmosis, comparadas con el 7% de las personas con trastorno afectivo, 5% de las personas con enfermedad física, y 3% de los controles no afectados. Un inconveniente de este estudio es que no se sabe si los individuos portaban la infección antes o después del desarrollo de la esquizofrenia. Mortensen et al. (2007), evaluaron los niveles de inmunoglobulina G (IgG) de toxoplasma gondii de 71 pacientes que desarrollaron esquizofrenia comparándolos con 684 controles encontrando un mayor riesgo asociado con esquizofrenia (odds ratio [OR]=1.79, p=.045). En suma, existe evidencia para la asociación entre la infección por toxoplasmosis y el desarrollo de la esquizofrenia.
- e) **Las complicaciones obstétricas maternas.** Es una categoría amplia que incluye varios problemas asociados con el embarazo y el parto. Tres meta- análisis revelaron que los eventos obstétricos se asocian con el desarrollo de la esquizofrenia, aunque los tamaños del efecto son relativamente pequeñas, con odds ratios alrededor de 2 (Cannon, Jones, y Murray, 2002; Geddes y Lawrie, 1995; Verdoux et al, 1997).
- f) **Las anomalías físicas menores (AFM).** Representan rasgos dismórficos que reflejan desviaciones sutiles en el desarrollo temprano de las estructuras individuales de la cabeza, los ojos, los oídos, la boca, las manos y los pies. Una vez formadas, las AFM persisten en la edad adulta y pueden ser evaluadas de forma confiable a partir del examen visual de una región particular del cuerpo. (Sivkov, 2011).

Las anomalías físicas menores (AFM).

Hace más de 100 años, Thomas Clouston (1891) observó que algunos pacientes con psicosis, a la que denominaba "locura adolescente", presentaban ciertas peculiaridades físicas como: anomalías del paladar. Kraepelin describió también "...signos de degeneración...; ...tamaño más pequeño o deformidad del cráneo...; ...deformidades de la oreja..." en personas con demencia precoz (Kraepelin E, 1919), no obstante, la investigación en relación a las anomalías físicas y el comportamiento tiene sus inicios en la búsqueda de patrones morfológicos en el estudio de delincuentes ha consistido generalmente en la determinación de la frecuencia de diversas

anomalías en poblaciones con trastornos clínicos específicos (Wallace, 1940; Stott, 1962). Lo anterior fundamenta la idea de que la frecuencia de las anomalías es mayor entre los grupos clínicamente anormales que entre los controles normales. Sin embargo, las diferencias de comportamiento distintivos asociados con anomalías sólo pueden ser inferidas desde este enfoque.

Así, en las últimas cuatro décadas, la presencia de AFM se han estudiado en esquizofrenia y en otras enfermedades relacionadas con el desarrollo neurológico, tales como el autismo. Las AFM son variantes morfológicas que aparecen durante el primer o segundo trimestre de gestación, no son específicas de algún trastorno, son más o menos sutiles, sin presentar un impacto funcional o cosmético importante que pudiera ser utilizado como un marcador de riesgo de la enfermedad en personas susceptibles, sin embargo esto es particularmente cierto cuando varias AFM coinciden en individuos con un factor de riesgo conocido para una enfermedad. (McGrath y cols, 1995; Tarrant y cols, 1999)

Las AFM se deben a causas genéticas (no necesariamente son un trastorno genético, ya que también son variantes de la normalidad), causas ambientales o una combinación de ambas. Existe un patrón familiar en algunos casos y en otros, como el síndrome de Down, las AFM están asociadas con defectos cromosómicos, en que la trisomía permite una mayor variación en la expresión genética dando como consecuencia un fenotipo asociado (Firestone y cols., 1983; Chou y cols., 2008). Las AFM también se han asociado con una gran variedad de lesiones ambientales (teratogénesis) durante la gestación, incluyendo infecciones maternas, sangrado, la exposición a toxinas y anoxia fetal, tales problemas actuarían sobre la programación genética (Cantor-Graae y cols., 1994).

Las AFM han sido evaluadas por medio de su presencia o ausencia en un paciente por medio de listados que proporcionan una puntuación del número de las mismas. A estos listados se les ha denominado en terminos generales Escalas de AFM, a continuación se describen tales escalas y sus hallazgos en poblaciones de pacientes con esquizofrenia.

Escalas de AFM, y su poder discriminante entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos

Los listados de las anomalías físicas menores iniciaron desde 1967, un común denominador de su uso es el que su aplicación a pacientes relacionados con el espectro de la esquizofrenia han mostrado un mayor número de AFM.

Goldfarb y Botstein (manuscrito no publicado, 1967) tenían interés en el estudio de las AFM como señales de errores en el desarrollo embrionario y fetal para el autismo. Compararon tres grupos de niños: 76 niños normales, 29 niños autistas y 11 casos clínicos de niños con trastornos de la conducta. Utilizaron un listado de 21 anomalías, en 9 de estas anomalías los niños autistas tuvieron una incidencia significativamente más alta que los otros grupos.

Waldrop (1968) a partir de las anomalías listadas por Goldfarb construyo una escala con 18 anomalías basándose en el listado de Goldfarb, eliminando tres de ellas relacionadas con la dentición y la medición dimensional de la circunferencia craneal. El procedimiento anterior lo aplicó a niños autistas obteniendo una correlación significativa entre el número de AFM y los resultados de nueve variables asociadas al comportamiento escolar. Este listado de AFM o escala ha sido la base de múltiples estudios sobre pacientes con esquizofrenia.

En otro estudio Steg (1975) utilizando las AFM de Waldrop examinó a 108 niños de cuatro poblaciones clínicas diferentes: pacientes pediátricos generales (n=31), pacientes ambulatorios psiconeuróticos (n=26), con problemas de aprendizaje (n=23), y autistas (n=28). Encontró una

tendencia para los pacientes con múltiples anomalías de haber tenido una historia más frecuente de insultos prenatales o de psicopatología paterna.

Campbell (1978) utilizando también la Escala Waldrop examinó tres grupos de niños: 52 niños autistas, 34 hermanos no autistas de estos pacientes y 29 controles normales. El número total de anomalías fueron significativamente mayores en los niños autistas.

Los hallazgos en niños autistas llevaron a la investigación de las AFM, utilizando la Escala de Waldrop, en pacientes adultos esquizofrénicos. Gualtieri (1982) estudio seis grupos: niños normales (n=76), niños TDAH (n=50), niños autistas (n=39), adultos normales (n=95), adultos alcohólicos (n=38) y adultos esquizofrénicos (n=64); sus hallazgos concuerdan con los estudios anteriores en niños autistas, en el caso de los adultos esquizofrénicos, éstos muestran un mayor número de AFM que los participantes normales y los adultos alcohólicos, sin diferir de los niños autistas.

En 1983 Guy estudió un grupo de 40 adultos esquizofrénicos. Evaluó las AFM con la Escala de Waldrop, así como otras variables relacionadas con el desarrollo: Edad de Inicio, funcionamiento premórbido, Vocabulario WAIS e Índice de deterioro neurológico. La comparación con el valor promedio reportado por Waldrop (1979), de cuatro AFM para población general, con el valor obtenido en este estudio de 6.8 ± 2.9 de AFM es significativamente diferente. Concluye que existe una correlación positiva entre el número de AFM y el funcionamiento premórbido, WAIS vocabulario, y el Índice de deterioro neurológico ($p < 0,05$). Estos resultados sugieren que las anomalías en el desarrollo durante el primer trimestre, se reflejan en una alta incidencia de anomalías. Concluye que las AFM pueden ser paralelas a una cierta forma de perturbación del sistema nervioso central que puede, en algunos casos, predisponer hacia un eventual desarrollo de la esquizofrenia.

Lal (1987) en una muestra de 80 esquizofrénicos y 80 controles encuentra diferencias significativas en el número de AFM utilizando la Escala Waldrop, 6.8 ± 2.0 para el grupo con esquizofrenia y 2.9 ± 1.8 para el grupo control.

Green en 1989 realizó un estudio con 67 esquizofrénicos y 88 controles normales. Los pacientes esquizofrénicos mostraron significativamente más anomalías que los controles (1.97 ± 1.6 vs. 0.68 ± 0.9). Ambos pacientes hombres y mujeres mostraron una alta incidencia de anomalías en la boca. Las AFM no se asociaron con déficit en las medidas de vigilancia, atención selectiva, o la orientación. Se utilizó la Escala Waldrop modificada para la circunferencia cefálica y la distancia intercántica.

Nizamie (1989) estudió un grupo de 107 pacientes esquizofrénicos adultos, 60 crónicos y 47 agudos, utilizando la Escala Waldrop para AFM, encontrando una media de 6.6 ± 3.2 en los pacientes crónicos y de 5.7 ± 2.2 en los agudos, estos resultados fueron mayores a los reportados anteriormente para la población normal.

O'Callaghan investigó en 1991 la presencia de estas anomalías físicas menores en la esquizofrenia en 41 pacientes, asociadas con deterioro cognitivo al aplicar la Prueba de Rastreo de Pistas tipo B, además de estudiar la historia familiar para determinar la esquizofrenia en familiares de primer grado, la historia materna de las complicaciones obstétricas, el número menor de hermanos, la posición posterior en el orden de nacimientos y ser del sexo masculino. La historia familiar de esquizofrenia estuvo particularmente asociada con anomalías de la boca y concluyó que las anomalías físicas menores indicaban dismorfogénesis temprana en este padecimiento, particularmente en los hombres, las cuales parecen estar asociadas más confiablemente a factores genéticos que a obstétricos así como al daño cognitivo de estos pacientes. La media para AFM resultó de 2.8 ± 2.8 .

Lohr (1993) utilizó la Escala de Waldrop para evaluar la prevalencia de anomalías físicas menores en tres grupos: pacientes con esquizofrenia (n=118), pacientes con trastornos del estado de ánimo (n=33) y controles normales (n=31). Los pacientes con esquizofrenia presentaron significativamente más anomalías que en los controles (1.5 ± 1.6 vs 0.65 ± 0.8). Los pacientes con trastornos del estado de ánimo no presentaron puntuaciones significativamente diferentes de anomalías con los pacientes con esquizofrenia o controles. Las AFM en el grupo de la esquizofrenia no se relacionaron con la gravedad de la psicopatología, la edad de inicio, los síntomas positivos y negativos o el nivel socioeconómico.

Green en 1994 estudia por primera vez a los hermanos de pacientes con esquizofrenia. El estudio intentó por primera vez determinar si el aumento de AFM está asociado con la esquizofrenia, en particular, o con la psicosis en general. Se estudiaron cinco grupos: pacientes esquizofrénicos (n=63), hermanos de los pacientes esquizofrénicos (n=33), pacientes bipolares (n=26), hermanos de los pacientes bipolares (n=9) y controles sanos (n=40). Se utilizó la Escala Waldrop modificada. Las medias obtenidas fueron: Esquizofrenia 1.95 ± 1.4 , hermanos de esquizofrénicos 0.95 ± 0.8 , bipolares 1.23 ± 1.1 , hermanos de bipolares 0.63 ± 0.8 y controles 0.95 ± 1.1 . Los pacientes con esquizofrenia mostraron significativamente más AFM que en los controles normales y pacientes bipolares. La tasa de las AFM en los pacientes bipolares no difirió de los controles normales. Este patrón sugiere que las AFM tienen algún grado de especificidad para la esquizofrenia. Los dos grupos de hermanos tuvieron menos AFMs que los pacientes, y esta diferencia fue significativa para la comparación entre los pacientes con esquizofrenia y sus hermanos.

Las AFM fueron estudiadas en gemelos por Cantor-Graae (1994), quien evaluó a 22 pares de gemelos discordantes para esquizofrenia, 10 concordantes y 6 controles normales. Utilizaron la Escala modificada de Waldrop y la historia de complicaciones obstétricas. Las complicaciones que ocurren durante el embarazo temprano se asociaron con una mayor frecuencia de AFM en los pares de gemelos, en particular en los discordantes. Observó una tendencia en el número de las AFM entre los grupos de comparación. Los gemelos discordantes enfermos mostraron una media de AFM de 5.73 ± 2.5 , sus cogemelos 5.14 ± 2.1 , los pares concordantes 5.05 ± 2.3 , los normales 4.92 ± 1.9 .

Torrey 1994 evaluó la historia del desarrollo de 23 pares de gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia para determinar las variables que muestran la divergencia entre gemelos. Encontró que los gemelos con divergencia temprana, antes de los 5 años (7 de los gemelos, 30%), mostraron una media de 7.0 ± 1.0 AFM para los gemelos afectados y 5.3 ± 0.8 para los sanos; No se encontraron diferencias en la media de AFM en los 23 gemelos con divergencia tardía 5.1 ± 0.6 para los gemelos afectados y 5.1 ± 0.6 para los sanos. También se relacionaron con la temporalidad de la divergencia los antecedentes familiares de psicosis ($p=0.004$), y las complicaciones perinatales graves o de bajo peso al nacer ($p=0.05$).

En el estudio de Alexander (1994) buscó replicar los hallazgos de AFM incrementadas en la esquizofrenia y reexaminar sus correlaciones clínicas en pacientes esquizofrénicos (n=41), bipolares (n=8), retraso mental (n=19) y controles sanos (n=14). Utilizó la Escala Waldrop modificada, cuatro ítems con baja frecuencia (cabello eléctrico fino, posición del oído, oídos malformados y sindactilia parcial de dos dedos medios del pie) fueron eliminados cuando se calcularon los puntajes Waldrop ponderados. Las medias reportadas son: para esquizofrénicos 3.5 ± 1.4 , para bipolares 2.9 ± 2.0 , para retraso mental 6.2 ± 2.8 y para los controles 2.9 ± 1.9 . Difiriendo significativamente los pacientes con retraso mental de los bipolares y controles.

McGrath en 1995 estudió a pacientes con psicosis funcionales para examinar la asociación entre las AFM y medidas morfológicas de tomografía computarizada, variables clínicas, variables etiológicas y variables sociodemográficas. 157 pacientes psicóticos fueron evaluados utilizando la

Escala Waldrop modificada. La distribución de los participantes fue: esquizofrenia (n=79), trastorno esquizoafectivo (n=31), manía (n=24), depresión mayor (n=13), psicosis funcional no especificada (n=8), otras psicosis orgánicas (n=2) y 63 controles sanos fueron evaluados con la Escala Waldrop modificada. Las AFM no se asociaron con algún diagnóstico en particular. Los pacientes tuvieron significativamente más AFM que los controles. Las anomalías del paladar fueron las más frecuentes en pacientes. Para los hombres, había una débil asociación entre la presencia de AFM y la historia familiar de un trastorno psiquiátrico grave. Las personas con las AFM mostraron deterioro en la capacidad de una prueba sensible para la función del sistema parietal izquierdo.

Lohr (1997) evaluó las AFM en cinco grupos de sujetos de edad avanzada (> 45 años). Los grupos fueron: pacientes con esquizofrenia de inicio temprano (inicio a la edad de <45 años, n=15), con esquizofrenia de inicio tardío (inicio a la edad > 45 años, n=8), con enfermedad de Alzheimer (n=11), un grupo con diagnóstico de depresión unipolar (n=11) y se utilizaron como controles sujetos sanos (n=15). Se encontró que los pacientes con esquizofrenia y la depresión unipolar presentaron significativamente más anomalías que los sujetos controles. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer no presentaron significativamente más anomalías que los sujetos controles.

Lane (1997) estudió un conjunto detallado de medidas craneofaciales y corporales. Los participantes fueron 174 pacientes con esquizofrenia y 80 sujetos control. Utilizando la Escala Waldrop modificada, los pacientes presentaron significativamente mayor número de AFM (7.3 ± 2.3) que los controles (4.2 ± 2.1). Determinó 12 anomalías que mostraron mayor discriminación entre grupos (principalmente en la región craneofacial), clasificando correctamente al 95% de los pacientes y al 80% de los sujetos de control.

Ismail (1998) comparó las AFM con una Escala Waldrop extendida agregando 23 nuevos ítems. El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia y tipo de AFM en pacientes esquizofrénicos y sus hermanos normales: 60 pacientes adultos con esquizofrenia, 21 hermanos de estos pacientes y 75 sujetos sanos como controles. Los pacientes presentaron una media de 6.4 ± 2.6 , sus hermanos 4.5 ± 2.3 y los controles 2.7 ± 1.7 siendo la diferencia significativa entre los tres grupos. Por regiones: las AFM en manos, ojos y boca discriminaron entre los grupos.

Para evaluar los signos neurológicos blandos (SNB) y las anomalías físicas menores (AFM) Lawrie (2001) comparó a 152 pacientes de alto riesgo, algunos de los cuales habían experimentado síntomas psicóticos, así como 30 pacientes con un primer episodio y 35 sujetos sanos. Para la evaluación de las AFM se utilizó la Escala Waldrop. Las AFM y los SNB fueron más frecuentes en los pacientes de alto riesgo y en los pacientes de primer episodio comparados con los sujetos sanos. Para las AFM los pacientes de alto riesgo presentaron una mediana de 3 (rango 2-4), los pacientes de primer episodio una mediana de 3 (rango 2-5) y los controles mediana de 2 (rango 1-3). Concluye que las anomalías físicas son marcadores no específicos de la desviación del desarrollo y que no son mediadas genéticamente.

La prevalencia de las AFM (errores prenatales de la morfogénesis) fue evaluada en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar por Trixler (2001). Una nueva modificación de la escala Waldrop se utilizó para detectar la prevalencia de 57 AFM en 30 pacientes con esquizofrenia, 30 bipolares, y 30 controles sanos. Replicaron la mayor prevalencia de AFM en los pacientes con esquizofrenia pero no en bipolares. Las AFM más frecuentes fueron; lengua surcada, occipital plano y forma primitiva de las orejas.

Una versión modificada de la Escala Waldrop fue utilizada por Hata (2003) para evaluar la prevalencia de AFM en pacientes esquizofrénicos (n=71) y controles sanos (n=65). La puntuación media fue 3.32 ± 1.98 para los pacientes esquizofrénicos, resultó significativamente mayor que la de los controles 2.19 ± 1.18 . El grupo de pacientes con esquizofrenia se dividió en los pacientes de

inicio temprano (<18 años, n=39) y de inicio tardío (>18 años, n=32). Las AFM se compararon entre ambos grupos con esquizofrenia, resultando de 3.92 ± 1.86 anomalías para el grupo con inicio temprano, siendo significativamente más alto que 2.59 ± 1.79 anomalías para el grupo de inicio tardío, corroborando la hipótesis de que las AFM son un índice indirecto para los problemas en el neurodesarrollo de los pacientes con esquizofrenia.

Elizarraras (2003) estudió una muestra de mestizos mexicanos, 20 con diagnóstico de esquizofrenia y 20 controles sanos pareados por edad, sexo y etnia, Utilizando una modificación de la Escala de Waldrop, determinó que cinco AFM fueron más prevalentes en los pacientes: remolinos en el cabello, epicanto, lóbulos adherentes, lengua rugosa, y quinto dedo curvado.

Para investigar la tasa y el patrón topográfico de las AFM en los pacientes esquizofrénicos y sujetos normales, Sivkov (2003) estudió 76 pacientes esquizofrénicos (43 hombres, 33 mujeres) y 82 sujetos control normales (42 hombres, 40 mujeres) con la Escala Waldrop. Los esquizofrénicos mostraron una mayor tasa de anomalías con significación estadística para: el pelo fino y eléctrico, epicanto, paladar, la lengua con manchas lisas / ásperas, amplia distancia entre el tercer y segundo dedo de las manos y gran espacio entre el primero y segundo orjeos. Los pacientes con esquizofrenia presentaron valores significativamente más altos para 5 de 6 regiones del cuerpo y para la suma de AFM tuvieron una media de 4.95 ± 2.02 mayor que la obtenida por los controles que fue de 2.66 ± 1.57 . Siete anomalías distinguen a los pacientes de los controles, con una clasificación correcta de 81.6% para los pacientes y de 82.9% de los controles.

Utilizando una versión revisada de la Escala Waldrop modificada por Ismail (1998). Gourion (2004) construyó una con 41 ítems. Los pacientes con esquizofrenia (n=40, con una media= 5.8 ± 4) y sus padres no psicóticos (n=45, con una media= 4.7 ± 2.8) tuvieron significativamente más AFM que los sujetos sanos control (n=42, con una media= 2.2 ± 1.2). Un modelo de regresión logística mostró que la capacidad de las varias AFM para predecir el grupo de pacientes.

Joo (2005) en la comparación entre pacientes con esquizofrenia (n=220) y controles sanos (n=240), aplicando la Escala Waldrop modificada, determinó diferencias significativas para la suma de AFM, 4.59 ± 1.86 para los pacientes y 4.06 ± 1.61 para los controles.

Yoshitsugu (2006) estudió las AFM en población japonesa. Siete anomalías discriminaron entre los pacientes con esquizofrenia (n=218) y los controles sanos (n=226), por medio de regresión logística. De estas siete anomalías, dos características fueron novedosas, el estrabismo y la oreja cúspide, las cuales mostraron marcadas diferencias en las tasas de prevalencia entre los grupos de esquizofrenia y control. Un modelo de regresión logística escala clasificó correctamente el 59.6% de los pacientes y el 78.9% de los sujetos control. Esta nueva escala es procesalmente más exigente y cuantitativa y más relevante para la esquizofrenia que la escala original Waldrop; concluyó que esta escala puede ser utilizada como un biomarcador para predecir el riesgo para el desarrollo futuro de la esquizofrenia. Este autor elimina de la escala el epicanto por razones étnicas.

Compton (2007) comparó pacientes con esquizofrenia (n=73), parientes en primer grado de los pacientes (n=44) y controles sanos (n=54) utilizando escalas para evaluar signos neurológicos blandos (SNB) y anomalías físicas menores (AFM). Para la evaluación de las AFM utilizó una versión de Waldrop expandida y modificada) Los resultados para AFM mostraron diferencias significativas entre grupos, la media de la suma de AFM resultó de 19.9 ± 8.2 para los pacientes, 16.5 ± 5.5 para los familiares y 16.3 ± 6.5 para los controles, siendo significativamente diferentes los pacientes de los controles, existió una diferencia marginal entre familiares y controles, y no hubo diferencias entre los pacientes y sus familiares.

Un total de 154 pacientes con esquizofrenia y 152 controles sanos de población china de la etnia Han fueron evaluados por Lin Yin (2012) utilizando la Escala de Waldrop modificada por los autores. Analizaron las AFM individualmente, encontraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en la distancia intracántica, epicanto, lóbulo de la oreja, oreja cúspide adherente y la diferencia de longitud del dedo índice con el dedo anular, así como diferencia entre el primero y el segundo orjejo. Estos seis ítems fueron seleccionados por un modelo de regresión logística, que clasificó correctamente al 89,0% de los pacientes con esquizofrenia y al 96,7% de los controles sanos. El artículo concluye que es necesario evaluar las AFM más allá de la Escala Waldrop.

En 2013 se publicó un estudio de Mhalla en población tunecina comparando a 61 pacientes hospitalizados por presentar un primer episodio de psicosis incluyendo pacientes según los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve desorden, trastorno delirante y trastorno psicótico no especificado, Evaluó AFM utilizando la Escala de Gourion y signos neurológicos blandos (SNB). Las AFM más comunes fueron el pelo fino (50,8%), los lóbulos adherentes (49,2%) y la clinodactilia (31,1%). No se encontraron correlaciones con la puntuación total de SNB. Los resultados confirman los datos de la bibliografía relativos al mayor número de AFM en pacientes con un primer episodio de psicosis. Los SNB parecen caracterizar los trastornos psicóticos severos con mayor número de síntomas negativos, mayor desorganización y con pobre funcionamiento social.

Escalas de AFM, y su poder discriminante entre pacientes con esquizofrenia y sus familiares.

Son pocos los estudios sobre AFM que han comparado a los pacientes con esquizofrenia con familiares de primer grado, a continuación se presentan dichos estudios.

Green en 1994 estudia por primera vez a los hermanos de pacientes con esquizofrenia. Se estudiaron pacientes esquizofrénicos (n=63) y hermanos sanos de los pacientes esquizofrénicos (n=33). Se utilizó la Escala Waldrop modificada. Las medias obtenidas fueron: pacientes con esquizofrenia 1.95 ± 1.4 , hermanos de esquizofrénicos 0.95 ± 0.8 . El grupo de hermanos tuvo menos AFM que los pacientes, y esta diferencia no fue significativa.

Griffiths en 1998 para probar la hipótesis de que las anomalías físicas menores se incrementan en pacientes con esquizofrenia y para investigar las diferencias en la prevalencia de las anomalías físicas menores en los pacientes con esquizofrenia familiar y esporádica y sus familiares de primer grado, evaluó con la Escala Waldrop 214 sujetos en cinco grupos: Pacientes esquizofrénicos con familiares afectados (n=32), parientes de primer grado de estos pacientes esquizofrénicos (n=63), pacientes esquizofrénicos esporádicos (n=28), parientes de primer grado de estos pacientes esquizofrénicos esporádicos (n=44) y los controles sanos (n=347). Un aumento significativo en la proporción de sujetos con un número anormalmente alto de anomalías físicas menores se muestra en el grupo de pacientes esquizofrénicos esporádicos ($p < 0,01$), pero no en sus familiares. Consideraron dos criterios de anormalidad: amplio (>4 AFM) y estrecho (>3 AFM). Los pacientes esquizofrénicos con familiares afectados presentaron un 12.5% de AFM con el criterio amplio y 3.1% con el criterio estrecho, los parientes de primer grado de estos pacientes esquizofrénicos presentaron 9.5% con el amplio y 3.2% con el estrecho, los pacientes esquizofrénicos esporádicos con 25% con criterio amplio y 17.8% con el estrecho, parientes de primer grado de estos pacientes esquizofrénicos esporádicos 4.5% con amplio y 0.0% con el estrecho. Este artículo da mayor evidencia sobre la existencia de accidentes congénitos durante el neurodesarrollo.

Descrito anteriormente, Ismail (1998) comparó las AFM con una Escala Waldrop extendida con 23 nuevos ítems. El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia y tipo de AFM en pacientes esquizofrénicos y sus hermanos normales. Los pacientes presentaron una media de 6.4 ± 2.6 y sus hermanos 4.5 ± 2.3 siendo la diferencia significativa. Con la misma muestra Ismail (2000) exploró la relación entre estos síntomas de dismorfogénesis precoz y la disfunción cognitiva y neurológica en los pacientes y sus hermanos, así como sus características clínicas. El aumento de las tasas de disfunción cognitiva y neurológica y altas puntuaciones AFM fueron encontradas en los pacientes y sus hermanos. Las altas tasas de AFM no se relacionaron significativamente con la disfunción cognitiva y neurológica en los pacientes o hermanos, o con un historial premórbido u otras características del proceso de la enfermedad clínica en los pacientes. Estos resultados sugieren que las AFM son posiblemente marcadores del neurodesarrollo y no de marcadores cognitivos o clínicos específicos de la esquizofrenia.

Koen Liezl (2006) efectuó un estudio en la etnia Xhosa de Sudáfrica con el objetivo de investigar las AFM formando los siguientes grupos: 63 pacientes con esquizofrenia, formados por 21 pares de hermanos (ambos afectados), 17 con un hermano no esquizofrénico y 1 paciente con tres hermanos sanos; 81 controles normales (37 únicos y 22 pares de hermanos). Cada participante se evaluó utilizando la escala Waldrop Modificada. Las diferencias entre los pacientes y sus hermanos se encontraron en los lóbulos adherentes de las orejas ($p < 0.001$), las anomalías del paladar ($p < 0.001$) y un gran espacio entre el primero y segundo orjejo ($p = 0.019$). También se encontraron diferencias significativas entre hermanos de los pacientes con sujetos no afectados en la asimetría de las orejas ($p = 0.011$) y un gran espacio entre el primero y segundo orjejo ($p = 0.013$). El análisis de concordancia entre hermanos (afectados y no afectados) reveló solo concordancia en un gran espacio entre el primero y el segundo orjejo ($p = 0.021$).

Aksoy-Poyraz (2011) estudió los signos neurológicos blandos (SNB) y las AFM. El objetivo fue comparar pacientes con esquizofrenia, sus hermanos sanos y controles sanos: la muestra se constituyó por 96 pacientes con esquizofrenia, 66 hermanos no psicóticos y 52 sujetos sanos. Las medidas incluyeron la Escala de Evaluación Neurológica, un examen estructurado para la detección de anomalías físicas menores, Stroop y pruebas de fluidez verbal para la evaluación cognitiva y las escalas de evaluación de la gravedad de la enfermedad en los pacientes, y la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos y la Escala para la evaluación de síntomas Positivos. El aumento en las tasas de AFM fueron encontradas en los pacientes y sus hermanos , en comparación con los controles normales. Se encontró correlación entre las AFM y la evaluación neurológica en la distancia intracántica y la circunferencia cefálica, entre los pacientes y sus hermanos. Sin embargo, hubo poca similitud en el paladar y las anomalías de la lengua. Estos resultados sugieren que la evaluación neurológica y las AFM podrían representar dos marcas distintas de riesgo para la esquizofrenia.

Gassab en 2013 estudiaron en población tunecina: a 93 pacientes con esquizofrenia, 59 hermanos sanos y 71 controles sanos, todos ellos pareados por sexo y edad. Las AFM se evaluaron mediante el uso de la Escala de Gourion. Los sujetos con esquizofrenia mostraron significativamente mayor puntaje de las AFM que sus hermanos (4.6 ± 2.8 vs $3,0 \pm 2.1$) y el grupo control: (1.9 ± 1.5)

Escalas de AFM, y seguimiento longitudinal.

Solo existe un estudio, longitudinal efectuado por Schiffman (2002) quien estudió una cohorte constituida por niños daneses nacidos entre 1959 y 1961, a los que se les evaluó AFM. En 1972, 265 niños de esta cohorte se evaluaron las AFM con la Escala de Waldrop. En 1993, 242 pacientes se les evaluó su estado psiquiátrico. De los sujetos con menos de tres AFM en su infancia, el 2,5% desarrolló esquizofrenia y el 12.4 % otro trastorno psiquiátrico. En los sujetos con tres o más AFM en la infancia, estos porcentajes eran significativamente más altos: 8.3% desarrollaron esquizofrenia, y el 16.5% otro trastorno psiquiátrico. Se concluye que las AFM son factor de riesgo para esquizofrenia.

Escalas de AFM entre grupos étnicos.

El único estudio que reporta comparaciones entre grupos étnicos se debe a Dean (2007). El objetivo de este estudio fue investigar la posibilidad de que problemas durante el neurodesarrollo contribuyen al exceso de la psicosis. Los sujetos con primer episodio de psicosis y controles sanos fueron incluidos en el estudio en el sudeste de Londres y Nottingham entre 1997 y 1999. Las tasas de AFM se estimaron en cuatro grupos étnicos (caucásico, afro caribeño, negro africano y otros). Los pacientes ($n=245$) tenían una media mayor que los controles sanos ($n=158$) en las AFM. Esto se mantuvo a través de cada uno de los cuatro grupos étnicos. Los resultados de este estudio sugiere que los factores del desarrollo neurológico juegan un papel en la etiología de la psicosis a través de todos los grupos étnicos.

En la revisión anterior los distintos autores mencionan la utilización de escalas de AFM con modificaciones y expansiones. En la Tabla 2 se presenta un resumen de las variaciones que se han presentado en las escalas para evaluar las AFM.

Tabla 2. Distintas escalas de las AFM

Anomalia Física Menor	Región	Goldfarb 1964	Waldrop 1968	Ismail 1998	Gourion 2001	Sivkov 2003
Dos o más remolinos de la implantación del cabello	Cabeza	XX	XX	XX	XX	XX
Cabellos finos y eléctricos		XX	XX	XX	XX	XX
Circunferencia craneal fuera de rango		XX		XX		XX
Cejas fusionadas				XX	XX	
Frente abombada				XX	XX	
Micrognatia				XX	XX	
Narinas invertidas				XX	XX	
Asimetría importante del rostro					XX	
Base de la nariz anormalmente grande					XX	
Epicanto	Ojos	XX	XX	XX	XX	XX
Telecanto		XX	XX	XX	XX	XX
Heterocromía				XX	XX	
Ptoxis				XX	XX	
Coloboma				XX	XX	
Implantación baja de la base de las orejas	Orejas	XX	XX	XX	XX	XX
Lóbulos adherentes		XX	XX	XX	XX	XX
Orejas malformadas		XX	XX	XX	XX	XX
Orejas asimétricas		XX	XX	XX	XX	XX
Orejas blandas, fácilmente doblables		XX	XX		XX	XX
Papila cutánea sobre el lóbulo				XX	XX	
Hoyuelo preauricular				XX		
Papila cutánea preauricular				XX		
Paladar alto	Boca	XX	XX	XX	XX	XX
Lengua Geografica		XX	XX	XX		XX
Lengua Manchada		XX	XX	XX		XX
Perdida de dientes permanentes		XX				
Incisivos grandes		XX				
Hendidura labial (micro-hendidura)				XX	XX	
Úvula hendida (partida)				XX	XX	
Labio superior fino				XX	XX	
Lengua bífida					XX	
Lengua con papilas hipertrofiadas					XX	
Clinodactilia	Manos	XX	XX	XX	XX	XX
Pliegue transversal palmar único		XX	XX	XX	XX	XX
Dedo (s) anormalmente corto (s) (Índice mayor al medio)		XX	XX	XX	XX	
Dedos afilados				XX	XX	
Traslape de los dedos				XX	XX	
Uñas pequeñas				XX	XX	
Uñas hiperconvexas				XX	XX	
Un solo pliegue en el quinto dedo				XX		
Manos asimétricas					XX	
Tercer orjejo más largo que el segundo	Pies	XX	XX	XX	XX	XX
Sindactilia (Entre el segundo y tercer orjejo)		XX	XX	XX	XX	XX
Gran espacio entre el primero y segundo orjejo		XX	XX	XX	XX	XX
Traslape de los orjejos				XX	XX	
Un orjejo es anormalmente corto				XX	XX	
Sillón profundo entre el primero y el segundo orjejo.				XX	XX	
Uñas hiperconvexas				XX	XX	
Un dedo es anormalmente corto				XX		
Pies asimétricos					XX	

AFM por región y anomalía.

En la tabla 3. Se presenta un resumen de los estudios que mostraron diferencias significativas entre los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y controles no afectados en AFM.

Tabla 3. Resumen de los hallazgos entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos.

Anomalia Fisica menor	Mhalla 2013	Lin Yin 2012	Yoshitsugu 2006	Gourion 2004	Elizarraras 2003	Sivkov 2003	Trixler 2001	McGrath 2002	Ismail 1998	Lane 1997	Green 1994
Cabeza											
Circunferencia cefálica anormal					XX			XX	XX		XX
Asimetría facial				XX		XX					
Cabello eléctrico	XX									XX	
Remolinos anormales del cabello				XX	XX			XX	XX	XX	
Cejas anormales									XX		
Anormalidades de la nariz					XX					XX	
Ojos											
Epicanto		XX			XX	XX			XX	XX	
Hipertelorismo		XX			XX						
Otras anomalías del ojo					XX	XX			XX	XX	
Orejas											
Baja implantación de las orejas			XX	XX							XX
Lóbulos adherentes	XX	XX	XX		XX						
Orejas malformadas			XX	XX			XX		XX	XX	
Orejas asimétricas											XX
Orejas blandas y plegables											XX
Otras anomalías de la oreja		XX				XX		XX		XX	
Boca											
Paladar alto		XX		XX		XX			XX	XX	XX
Otras anomalías del paladar											XX
Lengua fisurada (geográfica)		XX				XX	XX		XX	XX	XX
Manchas lisas-ásperas de la lengua				XX	XX	XX					XX
Otras anomalías de la lengua						XX				XX	
Otras anomalías de la boca					XX	XX			XX	XX	
Manos											
Quinto dedo curvado (clinodactilia)	XX			XX	XX				XX	XX	XX
Pliegue palmar transversal único		XX		XX						XX	XX
Dedo índice mayor que el medio		XX									
Anormalidades de las uñas;									XX	XX	
Pies											
Tercer orjejo mayor o igual que el segundo						XX					XX
Sindactilia parcial de dos orjejos de en medio									XX	XX	
Gran espacio entre el primero y segundo orjejos		XX					XX		XX		XX
Anormalidades de las uñas de los orjejos										XX	
Otras anomalías de los orjejos									XX		

Metaanálisis sobre AFM.

La literatura solo reporta dos metaanálisis sobre las AFM.

Weinberg (2007) realizó un metaanálisis ante los numerosos estudios que reportan un aumento en la frecuencia de las anomalías físicas menores (AFM) en los individuos con esquizofrenia en comparación con los controles. Sin embargo, los estudios revisados varían considerablemente con respecto a la magnitud de las diferencias entre los casos y los controles, y en la distribución topográfica de las anomalías. El metaanálisis se llevó a cabo con la literatura existente sobre AFM en un esfuerzo por comprender mejor la relación entre las AFM y la esquizofrenia. Después de una búsqueda en la literatura, se identificaron 13 estudios que cumplían los criterios de inclusión (pacientes afectados vs. controles sanos). La media de las puntuaciones totales de AFM estaban disponibles para 11 de estos estudios, mientras que sólo siete estudios proporcionaron resultados regionales de AFM. Tanto para las AFM totales y los análisis regionales de las AFM, los tamaños del efecto combinados (g de Hedges y odds ratio, respectivamente) se calcularon con sus respectivas pruebas de heterogeneidad. Para los análisis del número de AFM, se utilizó meta-regresión para explorar la relación entre las posibles variables moderadoras (por ejemplo, número de ítems de la escala de AFM) y el tamaño del efecto. La magnitud del tamaño del efecto combinado de las puntuaciones totales de AFM fue de 1.13 ($p < 0,001$), lo que indica las AFM están presentes significativamente en las personas con esquizofrenia. Sin embargo existía heterogeneidad que no pudo explicarse por ninguna de las variables moderadoras incluidas. El análisis de las AFM por regiones reveló un aumento significativo de las AFM en las seis regiones anatómicas ($p < 0,05$), aunque los odds ratios comparadas entre sí no difirieron significativamente. Estos resultados sugieren que la falta de especificidad regional de las AFM en la esquizofrenia.

Otro metaanálisis de Xu (2011) derivado de los hallazgos relacionados con las AFM que han mostrado ser más frecuentes en la esquizofrenia que en los participantes control y que pudieran ser un índice para un endofenotipo potencial de la esquizofrenia. Los objetivos del metaanálisis fueron: definir cuantitativamente la magnitud de la diferencia en las puntuaciones totales de AFM entre los pacientes con esquizofrenia y controles sanos; determinar el grado de manifestación en familiares de primer grado no afectados en comparación con los pacientes y controles, e investigar el grado de sensibilidad entre las distintas AFM. Se encontró una gran diferencia en el examen de 14 estudios con 1207 pacientes con esquizofrenia y 1007 controles sanos, la magnitud del efecto resultó de $d=0.95$ (IC=0.63 - 1.27). Seis estudios con los familiares de las pacientes con esquizofrenia mostraron un tamaño del efecto medio. $d=0.45$ (IC=0.29 - 0.62) entre los pacientes y familiares, pero un tamaño pequeño y no significativo del efecto, $d=0.32$ (IC=0.08 - 0.73) entre los familiares y los controles. La mayoría de las AFM mostraron odds ratios significativos (1.26 a 9.86) en la comparación de los pacientes y los controles. Los resultados indican un tamaño del efecto medio de las AFM de los pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles sanos, y en menor medida de los familiares no afectados. Estos resultados son consistentes con la idea de que las AFM pueden representar un endofenotipo putativo para la esquizofrenia. Una de las principales limitaciones de los metaanálisis es el pequeño número de estudios que cumplieron los criterios de inclusión. Este hecho afecta especialmente a la evaluación estadística de las variables moderadoras sobre la variabilidad del tamaño del efecto. En consecuencia, la ausencia de una relación significativa entre el tamaño del efecto y las variables moderadoras consideradas podría haber sido afectada por la falta de poder estadístico, por lo que cualquier conclusión sobre la base de estos resultados deben ser tomada con cautela. También hubo una serie de variables moderadoras potencialmente importantes que no pudieron ser evaluadas formalmente (por ejemplo, edad de inicio, la duración de la enfermedad), ya que en los estudios sobre AFM estas variables no se evalúan. Tabla 4.

Tabla 4. Resumen de los estudios sobre las AFM en pacientes esquizofrénicos y sus hermanos o los controles sanos. Con diferentes versiones de la escala Waldrop

Autor	Año	Número de AFMs	Instrumento	Magnitud del Efecto g Hedges
Gualtieri CT, Adams A, Shen CD, Loiselle D.	1982	12	Waldrop	1.55
Lal R, Sharma S.	1987	13	Waldrop	2.06
Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi F.	1989	18	Waldrop Modificada	1.27
Lohr JB, Flynn K.	1993	17	Waldrop	0.60
Alexander RC, Mukherjee S, Richter J, Kaufmann CA.	1994	14	Waldrop	0.39
Cantor-Graae E, McNeil TF, Torrey EF, Quinn P, Bowler A, et al.	1994	19	Waldrop Modificada	0.21
McGrath JJ, van Os J, Jones PB, Harvey I, Murray RM.	1995	12	Waldrop	NA
Lane A, Kinsella A, Murphy P, Byrane M, Keenan J, et al.	1997	18	Waldrop	1.38
Griffiths TD, Sigmundsson T, Takei N, Frangou S, Birkett PB, et al.	1998	18	Waldrop	0.21
Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF.	1998	41	Waldrop Ampliada	1.69
Lawrie SM, Byrne M, Miller P, Hodges A, Clafferty RA, et al.	2001	18	Waldrop	NA
Trixler M, Tényi T, Csábi G, Szabó R.	2001	57	Waldrop Ampliada y Modificada	NA
Hata K, Iida J, Iwasaka H, Negoro HI, Ueda F, et al.	2003	15	Waldrop	0.68
Sivkov ST, Akabaliev VH.	2003	19	Waldrop Modificada	1.61
Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Jean Bayle F, Loo H, et al.	2004	41	Waldrop Ampliada	1.22
Joo EJ, Jeong SH, Ahn YM, Lee KY, Chang Yoon S, et al.	2005	15	Waldrop Modificada	0.31
Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack L, Kryda AD, Rutland J, et al.	2007	33	Waldrop Ampliada y Modificada	0.47

Información extraída de los estudios publicados incluidos en los dos meta-análisis sobre AFM en la esquizofrenia (Weinberg et al, 2007;. Xu et al, 2011)

Escalas Antropométricas, y su poder discriminante entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos

Lane (1997) propuso la combinación de las escalas de AFM con medidas antropométricas, con el fin de robustecer la teoría del neurodesarrollo. La observación de que algunos pacientes con esquizofrenia presentan características craneofaciales sutilmente anómalas se remonta a la década de 1900 y ha sido recientemente desarrollada para explicar el desarrollo prenatal alterado también afecta al cerebro. Debido a que la cara y el cerebro se desarrollan en conjunto del mismo tejido ectodérmico, el estudio de las anomalías craneofaciales cuantitativas puede dar pistas sobre los factores genéticos y/o ambientales que predisponen a la esquizofrenia. La dismorfología está más concentrada en la región craneofacial de pacientes esquizofrénicos. A continuación se presenta la bibliografía de las características dismórficas craneofaciales en la esquizofrenia

Andreasen (1986) evaluó a treinta y ocho esquizofrénicos y 49 controles normales utilizando resonancia magnética. Encontrando que los esquizofrénicos tenían lóbulos frontales

significativamente más pequeños, así como cerebros y cráneos más pequeños. Los resultados son consistentes con algún tipo de anomalía temprana del desarrollo que podrían retardar el crecimiento del cerebro y por lo tanto el crecimiento del cráneo. El tamaño cerebral y craneal están asociados con síntomas negativos prominentes. La disminución del tamaño craneal y cerebral también se asoció con deterioro en algunas pruebas cognitivas. Los resultados sugieren que los esquizofrénicos pueden tener un tipo de deterioro estructural frontal. Por lo tanto, proporcionan la evidencia anatómica de la hipótesis de la hipofrontalidad.

Grove WM y Medus C (1991) evaluaron la amplitud y longitud craneal en 16 pacientes con esquizofrenia y 34 de sus hermanos no psicóticos. Los hermanos se dividieron en los que presentaban o no trastorno esquizotípico de la personalidad. Estos hermanos proporcionan controles sobre la atención prenatal y el estado nutricional de los niños, lo que podría afectar el tamaño de la cabeza y los factores genéticos asociados al tamaño de la cabeza. Contrariamente a los informes anteriores de Andreasen et al (1986), la presente muestra de pacientes esquizofrénicos no presentaron cabezas más pequeñas. También se examinó la relación entre la altura y el tamaño de la cabeza de los sujetos esquizofrénicos, hermanos esquizotípicos y hermanos no esquizotípicos. Al igual que en Andreasen et al. (1986), la pendiente de la regresión del tamaño de la cabeza con la altura facial era menor en los pacientes esquizofrénicos que en sus hermanos, pero esta asociación no fue significativa. Los datos no apoyan una relación entre un tamaño pequeño de la cabeza o dismórfico con la esquizofrenia o la esquizotipia.

Lohr y Finn (1993, compararon 118 pacientes con esquizofrenia con 31 sujetos normales y no encontraron evidencia de un tamaño reducido de la cabeza en esquizofrenia. Bracha (1995) llegó a la misma conclusión con pacientes esquizofrénicos y su gemelo no afectado.

Lane y Kinsella 1997 construyeron una escala antropométrica completa para la evaluación de los rasgos dismórficos como un índice de la naturaleza y el momento de la perturbación del desarrollo. Evaluaron a 174 pacientes con esquizofrenia y 80 sujetos control. Los pacientes tenían puntuaciones significativamente más altas en esta escala y mostraron múltiples anomalías de la región craneofacial con una reducción global del diámetro craneal y el alargamiento de la cara. Doce anomalías craneofaciales distinguen de los controles de los pacientes y estas variables clasifican correctamente al 95% de los pacientes y al 80% de los sujetos control. Esta nueva escala, mientras que es procesalmente más exigente que la escala Waldrop, define más claramente la topografía de las anomalías en personas con esquizofrenia. Estos resultados constituyen una prueba directa de la alteración del desarrollo en la esquizofrenia e indican un origen durante el periodo fetal en el cual el patrón facial característico se desarrolla en estrecha relación con la diferenciación cerebral.

Buckley (2002) como una extensión de los trabajos anteriores, determinó las medidas del tamaño de la cabeza extracraneal con un enfoque antropométrico estándar, evaluó a 44 pacientes y 46 sujetos control. Encontró una mayor circunferencia y amplitud craneal entre pacientes, no obstante, con respecto a estándares, se encontró que estos valores eran normales en la esquizofrenia.

El estudio realizado por McGrath et al. (2002) cuyo objetivo fue examinar las anomalías físicas menores y las medidas cuantitativas de la cabeza y la cara en los pacientes con psicosis vs controles sanos. Con una muestra de 180 pares de pacientes con psicosis y controles sanos aparejados por edad y sexo. La probabilidad de tener un trastorno psicótico se incrementaron en aquellos pacientes con base de cráneo más amplia con OR=1.40 (1.02-1.17); menor altura facial inferior (glabella a subnasal), OR=0,57 (0.44-0.75); OR=172 (1.05-2.82); un paladar mas bajo OR=2.29(1.37-3.82) y más ancho OR=2.28 (1.43-3.65), en comparación con los controles; las personas con trastorno psicótico tenían cráneos más braquicéfalos.

Elizarraras (2003) en su estudio utilizó 20 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 20 controles sanos pareados por edad, sexo y etnia, en cuanto a las variables antropométricas. Ocho características fueron significativamente diferentes entre los grupos: longitud de los brazos (178 ± 5.00 , 174 ± 8.00 , $p < 0.01$), la circunferencia de la cabeza (57.40 ± 1.30 , 56.30 ± 1.80 , $p < 0.05$), la distancia interpupilar (6.40 ± 0.47 , 6.15 ± 0.38 , $p < 0.05$), la distancia intracántica (3.30 ± 0.23 , 3.10 ± 0.35 , $p < 0.05$), la distancia extracántica (10.30 ± 0.55 , 9.35 ± 0.48 , $p < 0.001$), la amplitud nasal (3.70 ± 0.23 , 3.88 ± 0.31 , $p < 0.05$), el grosor labial inferior (0.95 ± 0.29 , 1.24 ± 0.25 , $p < 0.01$), la altura facial inferior (4.40 ± 0.47 , 4.74 ± 0.37 , $p < 0.01$). Los pacientes en esta muestra mexicana tenían amplitud facial más ancha y altura facial inferior más corta.

Kelly 2005 realizó evaluaciones detalladas de la dismorfología craneofacial en pacientes con esquizofrenia y controles. En una muestra de pacientes varones con esquizofrenia ($n=24$), controles sanos ($n=16$), y los hermanos de los pacientes con esquizofrenia ($n=2$) en Suecia. La única anomalía cuantitativa fue la mayor altura del tercio medio facial (nación a stomion) (raíz de la nariz a comisura labial), en los pacientes con esquizofrenia fue de 78.24 ± 5.00 mm en comparación con 74.13 ± 2.99 mm en los controles ($p=0,002$) Otros resultados evidenciaron dismorfología craneofacial significativamente en los pacientes con esquizofrenia comparados con los controles, especialmente en los oídos y la boca.

Buckley y cols (2005) La dismorfogénesis sutil de la región craneofacial constituye una importante evidencia de los orígenes del neurodesarrollo de la esquizofrenia. Sesenta y cinco ítems de referencia derivados antropométricamente fueron determinados a partir de imágenes faciales tridimensionales obtenidas de 14 pacientes con esquizofrenia y 11 sujetos controles, fotografiados con un escáner láser portátil de alta resolución. Utilizando el método morfométrico Procrustes, los pacientes mostraron una mayor altura facial inferior.

Donovan (2006) indicó que la mayoría de los estudios antropométricos hasta 2005 habían utilizado apreciaciones subjetivas de los observadores en lugar de mediciones físicas y estudiado sólo muestras de raza caucásica. El objetivo de su estudio fue determinar si la esquizofrenia está asociada con anomalías craneofaciales, utilizando la aplicación de métodos cuantitativos en sujetos caucásicos americanos y africanos. Los pacientes con esquizofrenia participantes fueron 32 caucásicos y 20 afroamericanos, entre los 18 y 60 años de edad. Los sujetos de control sanos fueron reclutados a través de anuncios locales y fueron apareados individualmente para la muestra de pacientes por género, raza y edad. Se evaluaron treinta y dos medidas de la cabeza y la cara relacionadas con la importancia potencial de desarrollo para la esquizofrenia. Se encontró una diferencia significativamente mayor de la amplitud de la base del cráneo [$F(1,51)=13.11$, $p=0,0005$] y un mayor grosor del labio inferior, [$F(1,51)=7,90$, $p=0,0059$].

Henrikson (2006) en un estudio piloto aplicó un nuevo método de resonancia magnética en 3D para probar la hipótesis de que los hombres con esquizofrenia vs controles, tienen formas faciales anormales y las regiones relacionadas a cráneo/cara/cerebro (CCC) Se identificaron las coordenadas de puntos de referencia de CFB RM de 23 pacientes y 15 controles y alineados con el modelo de Procrustes. Los hombres con esquizofrenia tenían significativamente mayor altura facial media y baja, y una mayor profundidad inferior facial (izquierda), con una tendencia a la rotación a lo largo de la línea media facial. En contraste, ninguna de las diferencias entre los pacientes control para las distancias interiores (craneal-cerebral) alcanzó significación estadística.

Hennessy (2007) utilizando un láser superficial tridimensional (3D) capturó la superficie facial de los pacientes y sujetos control en 37 hombres y 32 pacientes de sexo femenino con esquizofrenia en comparación con 58 hombres y 34 mujeres sujetos de control. Las imágenes superficiales se analizaron mediante morfometría geométrica y visualizaciones 3D para identificar los dominios de la forma de la cara que distinguen a los pacientes del grupo control. Los pacientes evidenciaron una dismorfología facial significativa. Se encontró reducción de la mitad inferior de la cara y

prominencias frontonasales, el desplazamiento posterior de la boca, los labios y la barbilla, el aumento de la amplitud superior de la cara, la mandíbula y la base del cráneo, con el desplazamiento lateral de las mejillas, y las órbitas de los ojos, y el desplazamiento anterior de los márgenes superiores de las órbitas.

Compton (2007) utilizó una muestra predominantemente afroamericana. Midió las dimensiones faciales en 73 pacientes con trastornos psicóticos, esquizofrenia y trastornos del espectro (42 varones y 31 mujeres) y 69 controles no psiquiátricos (35 varones y 34 mujeres). Debido a las diferencias en las dimensiones faciales por sexo, éstas se analizaron por separado. Las pacientes diferían de los controles en diversas dimensiones faciales, aunque los varones no difirieron significativamente de los controles masculinos para cualquier medida facial. Controlando por edad mediante regresión logística, las pacientes tuvieron una mayor profundidad media de la cara superior (Tragus- Subnasal) en comparación con las mujeres control, los pacientes varones tenían alturas faciales superiores (Trichion - Glabella) e inferiores (subnasal - gnathion) menores en comparación con los controles masculinos.

Buretić-Tomljanović A (2012) evaluó 40 características morfológicas de la cabeza y la cara, y 5 medidas antropométricas craneofaciales utilizando la Escala Dysmorphology de Lane en 58 pacientes y 46 controles. Se calcularon: las puntuaciones totales de AFM y subescalas de diferentes regiones craneofaciales. La puntuación total de las AFM, y varias subescalas (asimetría general, nasal, labios, orejas y la lengua) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes. Los pacientes se distinguen por medidas significativamente más altas de los arcos maxilares y mandibulares, además de encontrar asimetrías faciales sutiles, vermillón más amplio del labio superior, superficie de la lengua, frenillo y el margen del cabello, con lobulos de las orejas más adherentes y subdesarrollados. Los pacientes con esquizofrenia evidenciaron significativamente más dismorfología craneofacial que los controles.

Mishra (2012) estudió la dismorfología craneofacial en pacientes esquizofrénicos y controles sanos de la región de Agra (Turquia) para verificar si su evaluación podría ser utilizada como una herramienta en el diagnóstico precoz de la esquizofrenia. Cincuenta y ocho pacientes (30 hombres y 28 mujeres) con diagnóstico de esquizofrenia y 58 controles (28 hombres y 30 mujeres) se incluyeron en este estudio. La altura facial total (Trichion a gnathion) es mayor en los pacientes varones esquizofrénicos en comparación con los controles. Cuando se compararon los pacientes esquizofrénicos sobre la base de la historia familiar de la esquizofrenia, se encontró que no había un alargamiento de la altura facial total. Había también un alargamiento significativo de la altura facial superior (Trichion a punto subnasal) en los pacientes masculinos y femeninos con esquizofrenia.

Medidas Antropométricas por región corporal y autor.

En la tabla 5. Se presenta un resumen de los estudios que mostraron diferencias significativas entre los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y controles no afectados en diversas medidas antropométricas.

Tabla 5. Diferencias encontradas en variables antropométricas por distintos autores entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos

Medida Antropométrica	Andeasen 1986	Lohr 1993	Bracha 1995	Lane 1997	Buckley 2002	McGrath 2002	Elizarraras 2003	Kelly 2005	Buckley 2005	Donovan 2006	Henrikson 2006	Hennessy 2007	Compton 2007	Buretić-Tomljanović 2012	Mishra 2012
Cabeza															
Circunferencia Craneal	++	-	-		++	++	++			++					
Amplitud Cefálica					++	++									
Altura Facial Inferior				++		--	--		++		++	--			
Altura Facial Superior								++			++				
Altura Facial	--					--						++	--		++
Altura Frontal												++	--		
Asimetría facial marcada														++	
Base Craneal				++						++	++				
Chelion a Mentón							--								
Distancia de Comisura Labial al trago				++							++		++		
Ojos															
Distancia Interpupilar							++								
Distancia Intracántica							++								
Distancia Extracántica				++			++								
Longitud de la Comisura Palpebral DI				--											
Inclinación de la Comisura Palpebral DI				++											
Orejas															
Protrusión de la Oreja DI				++		++									
Lóbulo de la oreja				++											
Boca															
Altura del Paladar				++											
Ancho del Paladar						++									
Distancia Intercomisural (Anchura Bucal)				--			++					--			
Grueso labial Inferior				++						++				++	
Nariz															
Distancia Interalar				--			--								

++ La dimensión de la variable antropométrica es mayor en los pacientes. -- La dimensión de la variable antropométrica es menor en los pacientes.

DI- Derecha-Izquierda

Anomalías Físicas Menores: ¿marcador biológico, fenotipo o endofenotivo?

Un problema de la interpretación de las AFM en la esquizofrenia es el papel que juegan dentro de la teoría del neurodesarrollo: marcadores biológicos, fenotipos o endofenotipos, ya sea como escala o en forma individual. Las definiciones que se tienen para cada uno de estos términos es:

Un Marcador Biológico es una sustancia, característica fisiológica, gen, etc que indica, o puede indicar la presencia de una enfermedad, una anomalía fisiológica o una condición psicológica. No necesariamente es heredable. La FDA define a los biomarcadores como una característica que puede medir objetivamente y que puede evaluarse como indicador de procesos biológicos normales o patogénicos o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Los marcadores biológicos se definen como rasgos bioquímicos, fisiológicos o anatómicos que son específicos a condiciones particulares. Un objetivo importante del descubrimiento de biomarcadores es la detección de la enfermedad con la que se correlacionan y se puedan utilizar como herramientas de diagnóstico. Los biomarcadores deben tener además capacidad de predicción, deben estar disponibles durante los ensayos de rutina y permitir la identificación de individuos en riesgo. Además, los marcadores útiles deben permitir el seguimiento del progreso de la enfermedad y el tratamiento. En la actualidad, no hay un solo rasgo biológico en la esquizofrenia disponible que consiga estas directrices.

Fenotipo, procede del griego phainein, (parecer), y typhos, (huella). es la combinación de características o rasgos observables de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas o fisiológicas, fenología, comportamiento, y los productos de la conducta (tales como la construcción de un nido de un pájaro). Los fenotipos son el resultado de la expresión de los genes de un organismo, así como la influencia de los factores ambientales y las interacciones entre ambos. El genotipo de un organismo son las instrucciones heredadas que lleva en su código genético. No todos los organismos con el mismo genotipo parecen ni se comportan de la misma manera porque la apariencia y el comportamiento son modificados por las condiciones ambientales y de desarrollo. Del mismo modo, no todos los organismos que se parecen necesariamente tienen el mismo genotipo. Esta distinción genotipo - fenotipo fue propuesto por Wilhelm Johannsen en 1911 para dejar en claro la diferencia entre la herencia de un organismo y lo que la herencia produce, La distinción es similar a la propuesta por August Weismann, quien distingue entre germoplasma (herencia) y células somáticas (del cuerpo). El concepto de genotipo-fenotipo no se debe confundir con el dogma central de Francis Crick de la biología molecular, que es una declaración acerca de la direccionalidad de la información secuencial molecular que fluye desde el ADN hasta la proteína, y no al revés.

Los endofenotipos o fenotipos intermedios son considerados como variaciones o déficits como tipos de marcadores de rasgo estable o indicadores de vulnerabilidad, presunción heredada o aspectos pasivos de una enfermedad (Ritsner y Gottesman, 2009), biológicos y cuantificables. Debido a que la fisiopatología de la esquizofrenia sigue siendo oscura, y por lo tanto se carece de biomarcadores, la investigación genética en el trastorno se ha centrado generalmente en la fenomenología clínica de esta compleja y probablemente multifactorial etiología. Los endofenotipos están asociados con la enfermedad, independientes de la gravedad, se agregan dentro de las familias y se encuentran en algunos parientes no afectados de individuos con el trastorno (debido a que representan la vulnerabilidad para el trastorno, no el trastorno en sí mismo), aunque con una prevalencia más alta que en la población general (Gottesman y Gould, 2005). Ellos no son visibles a simple vista y son evaluados por los métodos experimentales, basados en el laboratorio en lugar de por la observación clínica. La esquizofrenia es probable que caiga en la categoría de los desórdenes multigenéticos comunes (análoga a la hipertensión o la diabetes tipo II; (Pearlson y Folley, 2008). Estrategias de búsqueda de endofenotipos son cada vez más utilizados por los investigadores, con base en la presunción de que los endofenotipos tienen patrones de herencia más sencillos en entidades fenomenológicas complejas y heterogéneas

como las que describe el DSM-IV-TR de la Asociación Americana de Psiquiatría, (2000). Desde esta perspectiva, el endofenotipo es "intermedio" entre una entidad clínica y los genes de vulnerabilidad de enfermedades asociadas. La esperanza es que los endofenotipos hagan más sencilla la búsqueda de la etiopatogenia de la esquizofrenia (Chan y Gottesman, 2008; Pearlson y Folley, 2008a,b). Por otra parte la determinación de un diagnóstico a partir del uso de instrumentos estructurados (entrevistas o escalas) puede ser considerado como endofenotipo.

En el caso de las AFM y la antropometría en esquizofrenia se ha pasado por diferentes interpretaciones de las AFM, distintos autores se refieren a ellas como biomarcadores, pero no explícitamente de la esquizofrenia, sino solo como indicadores de riesgo o de alteraciones en el neurodesarrollo; otros autores hablan de fenotipo, pero no especifican si se refieren a cada AFM por separado o a la suma de ellas; lo mismo sucede con los autores que se refieren a endofenotipo, donde no se aclara si es la suma de las AFM o la puntuación total de la escala. En la tabla 6. Se presenta un resumen de las diferentes interpretaciones.

Tabla 6. Diferentes interpretaciones sobre el papel que juegan las AFM en el diagnóstico de la esquizofrenia.

Autor	Año	Fenotipo	Endofenotipo Biomarcador Compuesto	Biomarcador de Riesgo	Biomarcador del Neurodesarrollo
Cermolacee	2012		XXX	XXX	
Golembo-Smith	2012				XXX
Akabaliev	2011			XXX	
Xu.	2011		XXX		
Aksoy-Poyraz	2011			XXX	
Franco JG	2010			XXX	
Compton	2011		XXX	XXX	
John JP	2009		XXX		XXX
Compton	2009			XXX	
John	2008	XXX	XXX		XXX
Yoshitsugu	2006			XXX	
Compton	2004			XXX	
Gourion	2004		XXX		
Akabaliev	2001		XXX		
Ismail	2000				XXX
Tarrant y Jones	1999				XXX
Green	1994			XXX	
Cantor-Graae E	1994			XXX	

En el caso de considerar al total de AFM o puntuación total de las diversas escalas como endofenotipo, es necesario que se cumpla con las condiciones que propone Gottesman (2003):

- El endofenotipo se asocia con la enfermedad en la población.
- El endofenotipo es heredable.
- El endofenotipo es fundamentalmente independiente del estado (se manifiesta en una persona con o sin la enfermedad activa).
- Dentro de las familias, el endofenotipo y la enfermedad se co-segregan.
- El endofenotipo encontrado en miembros afectados de la familia se encuentra en los familiares no afectados a un tasa mayor que en la población general.

Posteriormente Waldman agregó cinco criterios más:

- El endofenotipo debe tener buenas propiedades psicométricas
- Hay influencias genéticas comunes entre el endofenotipo y el trastorno.
- El endofenotipo se asocia con genes candidatos que subyacen al trastorno.

- El endofenotipo es mediador de la asociación entre el gen y el trastorno.
- Los endofenotipos actúan como moderadores en la asociación entre el gen y el trastorno.

Clinimetria de la escala de Gourion

La clinimetria es un término introducido por Alvan Feinstein para indicar un dominio de la ciencia que trate con los índices, las escalas de calificación y otras expresiones que se utilizan para describir o medir los síntomas, los signos físicos u otros fenómenos clínicos. La clinimetria tiene un conjunto de reglas que rigen la estructura de los índices, la elección de variables que los componen y la evaluación de su consistencia y validez. El enfoque clinimétrico no es del todo diferente del enfoque psicométrico empleado por psicólogos y otros científicos sociales, de hecho, gran parte de la terminología utilizada por los científicos de la salud se basa en el enfoque psicométrico o una combinación de enfoques psicométricos, bioestadísticos y clinimétricos (Feinstein, 1987).

La confiabilidad (consistencia interna) de la presencia de anomalías físicas menores sólo ha sido estudiada por Akabaliev (2003) y Sivkov (2003) para la escala de Waldrop en pacientes esquizofrénicos y controles sanos, respectivamente. Encontraron un alfa de Cronbach $\alpha = -0.24$ para los pacientes con esquizofrenia y un alfa de Cronbach $\alpha = 0.085$ para los sujetos sanos. Estos estudios revelaron muy baja consistencia interna, probablemente debido a la heterogeneidad de las anomalías en términos de ubicación, carácter, y punto de origen prenatal, el tiempo y la vulnerabilidad - la adversidad específica, la especificidad de fase de los factores de riesgo, heterocronía de desarrollo y los procesos de inducción.

La validez de constructo de la escala Gourion de Minor Anomalías Físicas no se ha estudiado.

La consistencia interna es la medida utilizada para determinar si varios elementos correlacionados miden el mismo constructo general y producen puntuaciones similares. La validez de constructo se refiere al hecho de si una escala se puede interpretar como una medida de algún atributo o cualidad que no se define operacionalmente.

Justificacion

La revisión de la literatura muestra apoyo a la hipótesis de que la esquizofrenia es el resultado de disturbios durante la organogénesis temprana, es decir, durante el neurodesarrollo. La esquizofrenia co-ocurre con neuropatologías, las principales anomalías congénitas, las anomalías físicas menores, y otros problemas médicos, que se determinan en la organogénesis temprana. Existe evidencia de que la esquizofrenia también co-ocurre con las infecciones prenatales y complicaciones obstétricas maternas durante la organogénesis temprana. La bibliografía concuerda en general que existe un exceso de AFM en los pacientes con esquizofrenia comparados con sujetos normales. El problema de interpretación del exceso de AFM en la esquizofrenia es su especificidad. Cuando las AFM fueron evaluadas utilizando los instrumentos como la escala Waldrop el exceso de AFM fueron reportadas en otros trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno por Déficit de Atención y el Síndrome de Down; sin embargo, no se ha establecido fehacientemente si la topografía de las AFM es similar o distinta en estos diversos trastornos, los cuales habían recibido insuficiente investigación sistemática (Lane, 1997). En los estudios revisados la comparación de las AFM con familiares es poco sistemática y en varios de ellos el número de familiares estudiados es menor que el de pacientes. No se ha estudiado sistemáticamente la familia nuclear completa. Tampoco ningún estudio incluyó variables psicométricas para la escala modificada de Gourion.

Esto justifica los fines del presente estudio: comparar las AFM entre familias nucleares completas (familias con un miembro con esquizofrenia y familias control), determinando la agregación familiar (concordancia y heredabilidad) de las AFM; la evidencia de agregación familiar se considera cuando existen diferencias entre las familias control y las familias caso, que estas diferencias persistan cuando se elimina del análisis el paciente de las familias caso y cuando no haya diferencias entre los familiares de primer grado del paciente y el paciente, ya sea como escala o para cada una de las AFM individualmente. Otro propósito es el estudio de un grupo seleccionado de medidas antropométricas de la cabeza. También se determinarán las propiedades clinimétricas de la escala de Gourion evaluando su consistencia interna, validez de constructo y la validez diagnóstica. Se investiga si la suma de las AFM es un constructo latente confiable.

MÉTODO

Preguntas de investigación

- ¿Las Anormalidades Físicas Menores (AFM) se presentan más frecuentemente en familias con al menos un miembro esquizofrénico (probando) que en familias sin historia de esquizofrenia?, ¿Las AFM presentan agregación familiar (concordancia y heredabilidad), ya sea como escala o cada una de ellas individualmente? ¿Las AFM cumplen con los criterios para ser consideradas como endofenotipo?
- ¿Las medidas antropométricas de la cabeza son diferentes en familias con un miembro esquizofrénico que en familias sin historia de esquizofrenia?, ¿Las medidas antropométricas de la cabeza presentan agregación familiar (concordancia y heredabilidad)?

Objetivo general

- Determinar la frecuencia en que las AFM se encuentran en los probandos y sus familiares de primer grado, comparados con las familias control.

Objetivos específicos

- Comparar el total de las AFM entre:
 - Miembros de familias control vs miembros de familias caso.
 - Miembros de familias control y familiares de primer grado de los pacientes.
 - Familiares de primer grado de los pacientes y los pacientes.
- Comparar el total de las AFM por área (Cabeza, Ojos, Orejas, Boca, Manos y Pies) entre:
 - Miembros de familias control vs miembros de familias caso.
 - Miembros de familias control y familiares de primer grado de los pacientes.
 - Familiares de primer grado de los pacientes y los pacientes.
- Determinar la asociación en que cada una de las AFM se encuentran entre:
 - Miembros de familias control vs miembros de familias caso.
 - Miembros de familias control y familiares de primer grado de los pacientes.
 - Familiares de primer grado de los pacientes y los pacientes.
- Determinar la concordancia de cada una de las AFM entre miembros de familias Control y Caso, por diadas:
 - Padre - Hijos
 - Madre – Hijos
 - Entre Hermanos
- Comparar las variables antropométricas asociadas a la cabeza y cara entre:
 - Miembros de familias control vs miembros de familias caso.
 - Miembros de familias control y familiares de primer grado de los pacientes.
 - Familiares de primer grado de los pacientes y los pacientes.
- Determinar la concordancia de la puntuación total y por áreas de las AFM.
 - Miembros de familias control vs miembros de familias caso, para las diadas padre-hijos, madre-hijos, hermanos
- Determinar la heredabilidad de las variables antropométricas asociadas a la cabeza y cara.
 - Miembros de familias control vs miembros de familias caso
- Determinar las propiedades clinimétricas de la Escala de AFM Gourion: Consistencia interna, validez de constructo y validez diagnóstica.

Hipótesis

- Las Anomalías Físicas Menores (AFM) se presentan más frecuentemente en familias con al menos un miembro esquizofrénico (probando) que en familias sin historia de esquizofrenia.

Diseño de la investigación

- Se trata de un estudio observacional, analítico y transversal.(The Association of Faculties of Medicine of Canada (AFMC).(2014) AFMC Primer on Population Health. A virtual textbook on Public Health concepts for clinicians en http://phprimer.afmc.ca/inner/primer_contents)
- En el campo de la genética es un Estudio de Familias, en el cual se comparan familias caso con al menos un miembro esquizofrénico (probando) y familias control.

Participantes

Se considera para esta investigación como unidad de muestreo a familias caso con al menos un miembro esquizofrénico (probando) y familias control. Las familias de los probandos y los probandos mismos serán obtenidos de la consulta externa, hospitalización y hospital parcial del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Los probandos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

- Criterios de Inclusión
 - Pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV-TR (cualquier tipo).
 - Sexo masculino o femenino.
 - Edad mínima de 15 años.
 - Que ambos padres sean de población mexicana.
 - Que sus familiares en primer grado acepten participar en el estudio
 - Que firmaran el consentimiento informado.
- Criterios de Exclusión
 - Que se encontraran en fase aguda del padecimiento. Es este caso se esperó a que remitiera la fase aguda.
 - Intoxicación por sustancias adictivas
 - Presentar otra enfermedad médica o psiquiátrica que le impidiera participar en el estudio
 - Sin familiares disponibles para el estudio

Los familiares, tanto de familias caso como de familias control debieron cumplir con los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

- Criterios de Inclusión
 - Sexo masculino o femenino.
 - Edad mínima de 15 años.
 - Familiares en primer grado del probando (familias caso)
 - Que acepten participar en el estudio
 - Que firmaran el consentimiento informado.
- Criterios de Exclusión
 - Presentar diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV-TR (cualquier tipo) (familias control, en este caso se excluye a la familia).
 - Ser un familiar con historia de adopción.
 - Intoxicación por sustancias adictivas
 - Presentar enfermedad médica o psiquiátrica que le impidiera participar en el estudio

Las familias caso estuvieron formadas por padre, madre, un hijo con esquizofrenia y al menos un hermano sin esquizofrenia. Las familias control por padre, madre y al menos dos hijos.

Variables

Variables Independientes:

- Familias control vs familias caso.
- Familias control vs familias caso sin paciente con esquizofrenia.
- Familias caso sin el paciente con esquizofrenia vs paciente con esquizofrenia.

Variables Dependientes:

Anomalías Físicas Menores

- Cabeza
 - Cabellos finos y eléctricos
 - Remolinos de la implantación del cabello
 - Base de la nariz anormalmente grande
 - Cejas fusionadas
 - Frente abombada
 - Narinas invertidas
 - Micrognatia
 - Asimetría importante del rostro
- Ojos
 - Cobertura del epicanto
 - Telecanto
 - Heterocromía
 - Ptosis
 - Coloboma
- Orejas
 - Implantación baja de las orejas
 - Lóbulos adherentes
 - Lóbulo normal
 - Lóbulo parcialmente adherido
 - Lóbulo completamente adherido o ausencia de lóbulo
 - Orejas malformadas
 - Lóbulo doblado
 - Lóbulo con muesca
 - Lóbulo bifido
 - Oreja en forma de caracol
 - Adhesión de hélix a la cabeza
 - Hélix hiperplástico
 - Hélix hipoplástico)
 - Orejas asimétricas
 - Orejas blandas, fácilmente doblables
 - Papila cutánea sobre el lóbulo
- Boca
 - Paladar alto/estrecho
 - Lengua bífida
 - Lengua con papilas hipertrofiadas
 - Hendidura labial (micro-hendidura)
 - Úvula hendida (partida)
 - Labio superior fino

- Manos
 - Clinodactilia
 - Pliegue transversal palmar único
 - Dedos anormalmente cortos
 - Dedos afilados
 - Traslape de los dedos
 - Uñas pequeñas
 - Uñas hiperconvexas
 - Manos asimétricas
 -
- Pies
 - Tercer ortejo más largo que el segundo
 - Sindactilia entre el segundo y tercer ortejo
 - Gran espacio entre el primer y segundo ortejo
 - Traslape de los ortejos
 - Un ortejo es anormalmente corto
 - Sillón profundo entre el primero y el segundo ortejo o fisuras sobre la planta del pie
 - Uñas hiperconvexas
 - Pies asimétricos

Medidas Antropométricas

- Cabeza
 - Longitud cefálica
 - Amplitud cefálica
 - Índice cefálico
- Cabeza y Cara
 - Altura frontal
 - Altura facial superior o Longitud Nasal
 - Altura facial inferior
 - Altura facial Total
 - Distancia zigomática (amplitud facial)
 - Índice facial
- Ojos
 - Distancia intracántica
 - Distancia extracántica
 - Distancia interpupilar
 - Longitud de las comisuras palpebrales
 - Derecha
 - Izquierda
 - Inclinación de la comisura palpebral
 - Derecha
 - Izquierda
 - Protrusión orbital
 - Dimensiones de la córnea: diámetro transverso
 - Derecha
 - Izquierda

- Oídos
 - Longitud del oído
 - Derecho
 - Izquierdo
 - Ancho del oído
 - Derecho
 - Izquierdo
 - Protrusión del oído
 - Derecho
 - Izquierdo
 - Rotación de las orejas
 - Derecha
 - Izquierda

- Nariz
 - Longitud de la columna (septum)
 - Protusión Nasal
 - Distancia interalar

- Boca
 - Longitud del surco naso geniano
 - Distancia intercomisural (anchura bucal)
 - Altura del Paladar
 - Ancho del Paladar
 - Hendidura del paladar anterior
 - Hendidura del paladar anterior y posterior
 - Hendidura del paladar posterior

Variables Clínicas y Socio-demográficas (para cada uno de los participantes evaluados)

- Sexo
- Edad
- Parentesco
- Tiempo de evolución de los pacientes

Instrumentos

MINI

La MINI (Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional) es una entrevista breve y altamente estructurada de los principales trastornos psiquiátricos de la CIE-10 y DSM-IV para ser empleada por psiquiatras y médicos no psiquiatras después de un corto tiempo de entrenamiento. Fue elaborada por Y. Lecrubier y cols. de la “Salpêtrière” de París y D. Scheehan y cols (1998). de la universidad de Florida en Tampa en los años 1992, 1994 y 1998. La MINI se diseñó para generar diagnósticos de la CIE-10, pero también del DSM-IV, como nos muestra la versión mexicana (Heinze, 2000) , para la investigación y la práctica clínica.

Para la confirmación del Diagnostico Psiquiátrico para los probandos y para la detección de los trastornos psiquiátricos en los miembros de las familias caso y control, se utilizó MINI en su versión computarizada (Heinze y Cortés, 2000). La aplicación de esta entrevista se hizo utilizando los lineamientos de aplicación de La Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS) reportada por Nurnberger y cols (1994), es decir, a los familiares se les entrevistó sobre otros familiares en primer y segundo grado. Las razones para utilizar MINI son:

- El DIGS propone que la entrevista estructurada se aplique a los familiares.
- Las entidades diagnósticas que evalúa el DIGS son las mismas que utiliza la MINI.
- Los ítems DIGS son idénticos en la MINI. Ambos instrumentos están basados en el DSM-IV

Escala Waldrop modificada por Gourion et al (2001)

Gourion y cols (2001) desarrollaron una nueva escala para evaluar las AFM. La escala es una modificación de la escala Waldrop. La elección de las anomalías se realizó sobre la base de la frecuencia y la confiabilidad de la evaluación de cada anomalía. Se añadieron algunos elementos nuevos, relacionados con el conocimiento sobre los síndromes con síntomas conductuales. Esta escala contiene cuarenta y un AFM: 17 sobre la base de Waldrop (1968), 20 AFM sobre la base de Ismail (1998) y cuatro sobre la base de las delecciones de 22q11. Gourion evaluó la relevancia de la introducción de nuevos ítems, tales como las que se encuentran en las delecciones de 22q11 (que están presentes en aproximadamente el 30% de los casos que están acompañados por el síndrome esquizofrénico y tienen una alta incidencia en la población general de un caso por cada 4.000 nacidos vivos). Todos los ítems se califican como 0 (ausentes) o 1 (presente). Se evaluó la fiabilidad entre evaluadores con dos examinadores, ciegos con respecto al diagnóstico, que previamente habían tenido un entrenamiento en la aplicación de la escala. La confiabilidad entre evaluadores fue buena, con un coeficiente de correlación intraclase de 0.97.

Medidas Antropométricas

Las mediciones antropométricas se llevaron a cabo según las técnicas explicadas en el Handbook of Normal Physical Measurements (Hall y cols, 1989). En este texto se listan las anomalías y su correcta medición. La investigación de la Dra. Hall ha sido de largo alcance en las áreas de malformaciones congénitas incluyendo defectos del tubo neural, la genética de la estatura corta, los mecanismos de la enfermedad tales como el mosaicismo, la historia natural de las enfermedades genéticas, la genética de los trastornos del tejido conectivo, como artrogriposis, y los gemelos monocigóticos. En este estudio las técnicas de medición se apoyaron en el texto de Antropología Física de Comas (1957). Los instrumentos usados fueron: cinta métrica, calibrador y goniómetro.

Procedimiento

La muestra se obtuvo del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez" de la ciudad de México, D. F. previa aprobación de los respectivos Comités de Ética. Esta muestra se determinó en al menos de 60 familias caso y 60 familias control, lo que permitió establecer diferencias significativas en la comparación de las proporciones de las AFM con un error de $\pm 12\%$ con confiabilidad del 95% y potencia del 80%. Este mismo tamaño de muestra detecta como significativas correlaciones de $r > 0,18$ y para las comparaciones entre variables escalares tiene una magnitud del efecto de 0.35 (la diferencia entre medias es el 35% de la desviación estándar combinada de los grupos) con confiabilidad del 95% y potencia del 80%.

En un inicio se les invitó a los probandos y a sus familiares de primer grado detectados en la Consulta Externa y de Hospital Parcial del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, previamente diagnosticados por expediente, a participar en el estudio y una vez aceptado se les pidió firmar una carta de consentimiento informado.

Posteriormente se les reunió un día específico de la semana para proceder a llenar la Entrevista MINI con el fin de confirmar el diagnóstico de Esquizofrenia en los probandos y descartar cualquier diagnóstico del Eje I o Eje II por parte de los familiares participantes, la duración de la entrevista para los que presentan diagnóstico psiquiátrico es de aproximadamente media hora, pero para los sujetos sanos es de 10 a 15 minutos, ya que está elaborada por algoritmos, lo que nos permite

saltar a la siguiente serie de preguntas en caso de ausencia de sintomatología psiquiátrica. Una vez establecido el diagnóstico, se continuó con el cuestionario sobre variables sociodemográficas para todos los participantes en el estudio.

Se les realizaron las observaciones y mediciones según sea el caso, Escala Gourion y la Antropometría según Judit Hall.

Una vez completado el estudio de la muestra de probandos y sus familiares así como la del grupo control, se procedió al registro de los datos para obtener los resultados, su análisis estadístico, discusión y así como la publicación de los artículos derivados del estudio.

Análisis estadístico:

- Para la comparación del total de AFM, global y por aéreas se utilizó Análisis de Varianza Simple y Análisis de Varianza Factorial Grupo x Parentesco:
- La asociación de cada una de las AFM se determinó por medio de χ^2 y en su caso Prueba Exacta de Fisher.
- La comparación de las medidas antropométricas se efectuaron por medio de Análisis de Varianza simple y Analisis de Varianza Factorial Grupo x Parentesco.
- La concordancia se evaluó con el procedimiento tradicional de porcentaje del par seleccionado que concordaba con la presencia de la anomalía
- La heredabilidad se calculó por el método Mid Parent propuesto por Falconer (1996) el cual consiste en la determinación del coeficiente de regresión para cada medida antropométrica, donde los valores de los padres predicen los valores de los hijos. Los valores se convirtieron a puntuaciones z para homologar padres con madres y hermanos con hermanas. Se realizó un análisis de varianza para comparar la heredabilidad entre grupos.
- Las propiedades clinimétricas de la escala Gourion se evaluaron con el coeficiente de consistencia interna Alpha de Cronbach para la confiabilidad y con Análisis Factorial por el método de componentes principales con rotación varimax para la validez de constructo.

RESULTADOS:

Participantes

Participaron 62 familias con al menos un miembro con diagnóstico de esquizofrenia y 61 familias control. La muestra total se constituyó por 533 sujetos, 284 del grupo de familias con un miembro esquizofrénico: 66 de los cuales presentaron el diagnóstico de esquizofrenia: 62 hermanos, 2 padres y 2 madres; 218 son familiares de los probandos. El grupo de familias control se constituyó por 249 sujetos. La distribución de la muestra se presenta en la siguiente tabla.

Distribución de la edad por grupo, parentesco y condición.

Parentesco	Familias Control				Familias Caso			
	n	%	Edad		n	%	Edad	
			Media	DE			Media	DE
Padre con esquizofrenia					2	0.4	65.5	2.1
sin esquizofrenia	61	11.4	57.1	9.6	60	11.3	59.7	12.1
Madre con esquizofrenia					2	0.4	57.0	4.2
sin esquizofrenia	61	11.4	54.5	9.2	60	11.3	57.3	10.3
Hermano con esquizofrenia					45	8.4	31.1	8.5
sin esquizofrenia	53	9.9	25.7	7.6	39	7.3	31.3	9.9
Hermana con esquizofrenia					17	3.2	30.5	7.4
sin esquizofrenia	74	13.9	27.1	9.1	59	11.1	31.7	10.7
Total	249	46.7	40.9	17.2	284	53.3	43.2	17.0

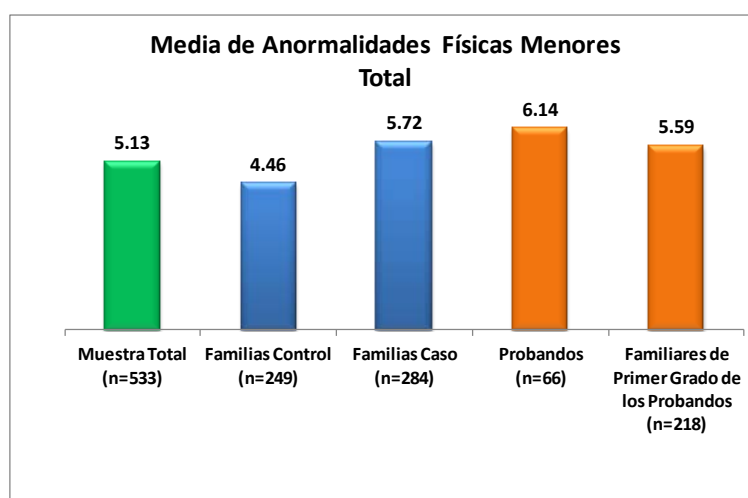
Con respecto al tiempo de evolución este se presenta en la siguiente tabla:

Tiempo de Evolución de la Esquizofrenia	n	Media (años)	DE (años)
Hermano	45	10.8	8.8
Padre	2	36.5	3.5
Masculino	47	11.9	10.1
Hermana	17	7.2	8.4
Madre	2	44.5	6.4
Femenino	19	11.1	14.3
Total general	66	11.7	11.3

Puntuaciones de la Escala Gourion Total y por Región Corporal

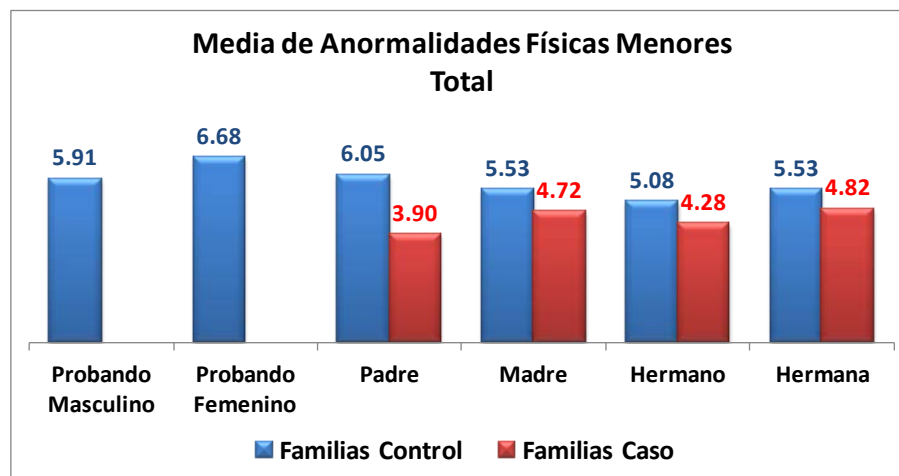
Anomalías Físicas Menores Total

Grupo	n	Promedio	Desviación estándar	Significancia
Muestra Total	533	5.13	2.19	
Familias Control	249	4.46	1.84	F(1,531)=47.93, p<0.001
Familias Caso	284	5.72	2.30	
Probandos	66	6.14	2.36	
Familiares de primer grado de los Probandos	218	5.59	2.27	F(1,282)=2.86, p=0.092
Familias Control	249	4.46	1.84	F(1,465)=35.48, p<0.001
Familiares de primer grado de los Probandos	218	5.59	2.27	



Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				47	5.91	2.21
Probando Femenino				19	6.68	2.67
Padre	61	3.90	1.71	60	6.05	2.35
Madre	61	4.72	1.91	60	5.53	2.05
Hermano	53	4.28	1.90	39	5.08	2.37
Hermana	74	4.82	1.75	59	5.53	2.32

Grupo	F(1,523)=32.64, p<0.001
Parentesco	F(5,523)=1.80, p=0.111
Grupo x Parentesco	F(3,523)=3.33, p=0.020



	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	34.9	F(1,121)=5.00, p=0.027
Familias Control	54.0	
Muestra Total	48.7	

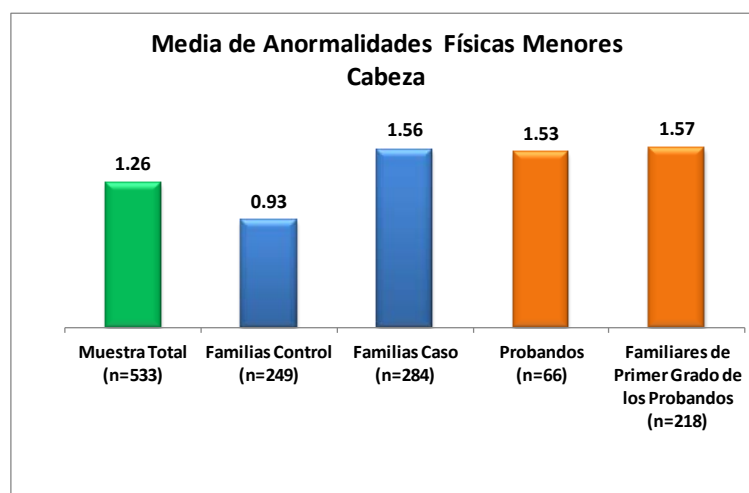
Los miembros de las familias caso mostraron un mayor número de AFM comparados con los miembros de las familias control. Las medias obtenidas fueron 5.72 ± 2.30 anomalías y 4.46 ± 1.84 respectivamente [$F(1,531)=47.93$, $p < 0.001$]; los miembros de las familias caso excluyendo a los probandos también presentaron un mayor número de AFM que los miembros de las familias control y las medias obtenidas fueron 5.59 ± 2.27 y 4.46 ± 1.84 respectivamente [$F(1,465)=35.48$, $p < 0.001$]. Los probandos no mostraron diferencias cuando se compararon con sus familiares en primer grado.

En la comparación considerando parentesco se encontraron diferencias en la interacción entre grupo y parentesco [$F(3,523)=3.33$, $p=0.020$], donde los probandos mostraron mayor número de anomalías, así como sus familiares comparados con el grupo de familias control.

La heredabilidad mostró diferencias entre grupos 34.9 para las familias caso y 54.0 para las familias control [$F(1,121)=5.00$, $p=0.027$].

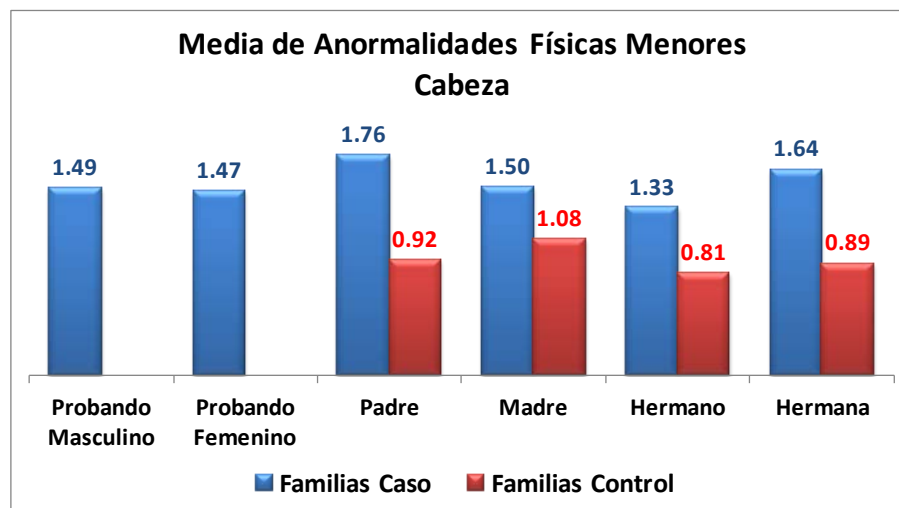
Anomalías Físicas Menores. Cabeza

Grupo	n	Promedio	Desviación estándar	Significancia
Muestra Total	533	1.26	0.94	
Familias Control	249	0.93	0.78	F(1,531)=66.92,p<0.001
Familias Caso	284	1.56	0.98	
Probandos	66	1.53	1.08	F(1,282)=0.08,p=0.780
Familiares de primer grado de los Probandos	218	1.57	0.94	
Familias Control	249	0.93	0.78	F(1,465)=64.55,p<0.001
Familiares de primer grado de los Probandos	218	1.57	0.94	



Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	1.49	1.16
Probando Femenino				17	1.47	0.72
Padre	61	0.92	0.74	62	1.76	0.94
Madre	61	1.08	0.78	62	1.50	1.00
Hermano	53	0.81	0.74	39	1.33	0.90
Hermana	74	0.89	0.84	59	1.64	0.94

Grupo	F(1,523)=67.14,p<0.001
Parentesco	F(5,523)=1.07,p=0.374
Grupo x Parentesco	F(3,523)=1.46,p=0.223



	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	15.1	F(1,121)=18.56, p<0.001
Familias Control	36.7	
Muestra Total	40.0	

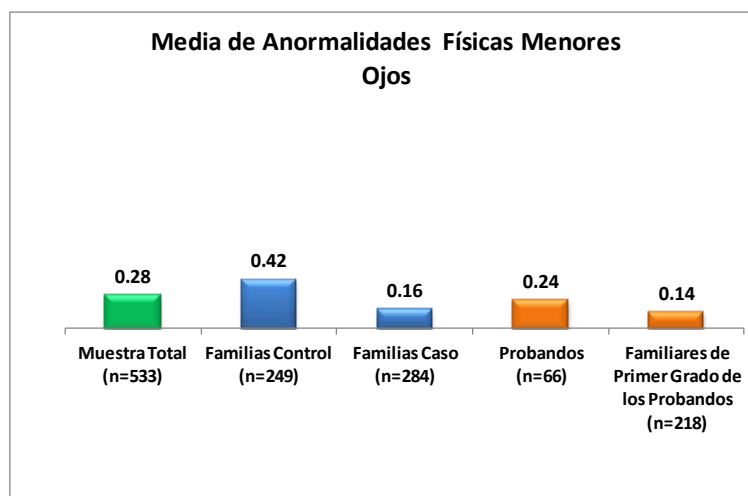
Los miembros de las familias caso mostraron un mayor número de AFM comparados con los miembros de las familias control. Las medias obtenidas fueron 1.56 ± 0.98 anomalías y 0.93 ± 0.78 respectivamente [F(1,531)=66.92, p<0.001]; los miembros de las familias caso excluyendo a los probandos también presentaron un mayor número de AFM que los miembros de las familias control y las medias obtenidas fueron 1.57 ± 0.94 y 0.93 ± 0.78 respectivamente [F(1,465)=64.55, p<0.001]. Los probandos no mostraron diferencias cuando se compararon con sus familiares en primer grado.

En la comparación considerando parentesco no se encontraron diferencias en la interacción entre grupo y parentesco [F(3,523)=1.46, p=0.223], donde los probandos mostraron mayor número de anomalías, así como sus familiares comparados con el grupo de familias control.

La heredabilidad mostró diferencias entre grupos 15.1 para las familias caso y 36.7 para las familias control [F(1,121)=18.56, p<0.001].

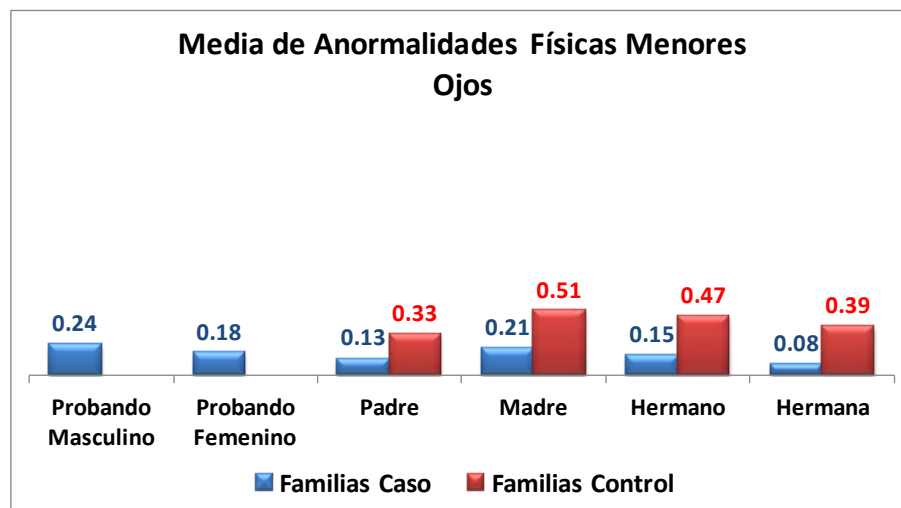
Anomalías Físicas Menores Ojos

Grupo	n	Promedio	Desviación estándar	Significancia
Muestra Total	533	0.28	0.48	
Familias Control	249	0.42	0.52	F(1,531)=42.71,p<0.001
Familias Caso	284	0.16	0.40	
Probandos	66	0.24	0.53	
Familiares de primer grado de los Probandos	218	0.14	0.35	F(1,282)=3.57,p=0.060
Familias Control	249	0.42	0.52	F(1,465)=47.10,p<0.001
Familiares de primer grado de los Probandos	218	0.14	0.35	



Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	0.24	0.57
Probando Femenino				17	0.18	0.39
Padre	61	0.33	0.51	62	0.13	0.34
Madre	61	0.51	0.57	62	0.21	0.41
Hermano	53	0.47	0.50	39	0.15	0.37
Hermana	74	0.39	0.49	59	0.08	0.28

Grupo	F(1,523)=8.55,p<0.001
Parentesco	F(5,523)=1.72,p=0.128
Grupo x Parentesco	F(3,523)=0.43,p=0.732



	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	48.1	F(1,121)=11.14, p=0.001
Familias Control	17.5	
Muestra Total	36.0	

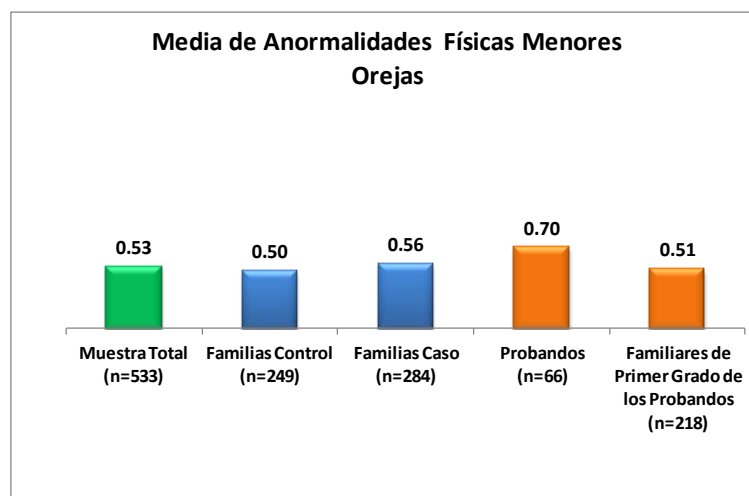
Los miembros de las familias control mostraron un mayor número de AFM comparados con los miembros de las familias caso. Las medias obtenidas fueron 0.42 ± 0.52 anomalías y 0.16 ± 0.40 respectivamente [F(1,531)=42.71, $p < 0.001$]; los miembros de las familias caso excluyendo a los probandos también presentaron un menor número de AFM que los miembros de las familias control y las medias obtenidas fueron 0.14 ± 0.35 y 0.42 ± 0.52 respectivamente [F(1,465)=47.10, $p < 0.001$]. Los probandos no mostraron diferencias cuando se compararon con sus familiares en primer grado.

En la comparación considerando parentesco no se encontraron diferencias en la interacción entre grupo y parentesco [F(3,523)=0.43, $p = 0.732$], donde los probandos mostraron mayor número de anomalías, así como sus familiares comparados con el grupo de familias control.

La heredabilidad mostró diferencias entre grupos 48.1 para las familias caso y 17.5 para las familias control [F(1,121)=11.14, $p = 0.001$]

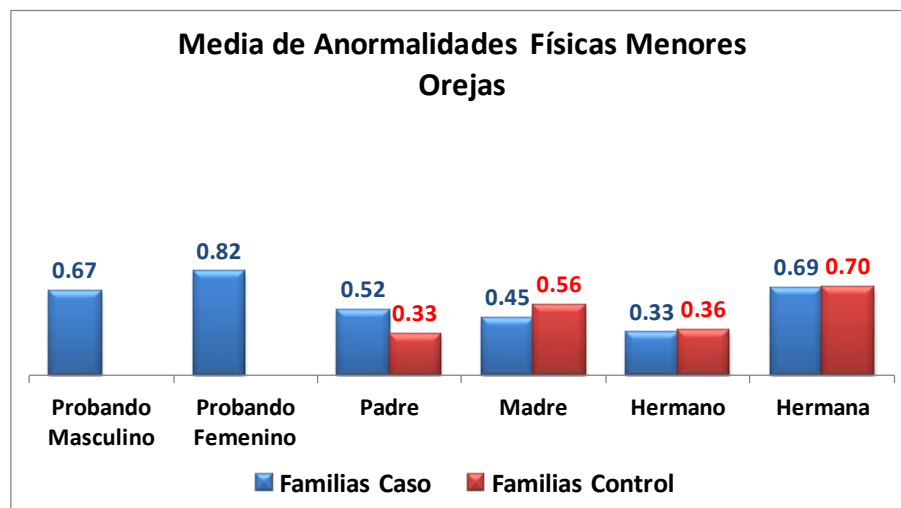
Anomalías Físicas Menores Orejas

Grupo	n	Promedio	Desviación estándar	Significancia
Muestra Total	533	0.53	0.71	
Familias Control	249	0.50	0.70	F(1,531)=0.77,p=0.381
Familias Caso	284	0.56	0.72	
Probandos	66	0.70	0.84	F(1,282)=3.28,p=0.071
Familiares de primer grado de los Probandos	218	0.51	0.68	
Familias Control	249	0.50	0.70	F(1,465)=0.03,p=0.855
Familiares de primer grado de los Probandos	218	0.51	0.68	



Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	0.67	0.88
Probando Femenino				17	0.82	0.81
Padre	61	0.33	0.54	62	0.52	0.62
Madre	61	0.56	0.74	62	0.45	0.59
Hermano	53	0.36	0.68	39	0.33	0.58
Hermana	74	0.70	0.75	59	0.69	0.84

Grupo	F(1,523)=0.79,p=0.374
Parentesco	F(5,523)=4.17,p=0.001
Grupo x Parentesco	F(3,523)=0.96,p=0.411



	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	47.3	F(1,121)=0.84, p=0.362
Familias Control	31.5	
Muestra Total	39.5	

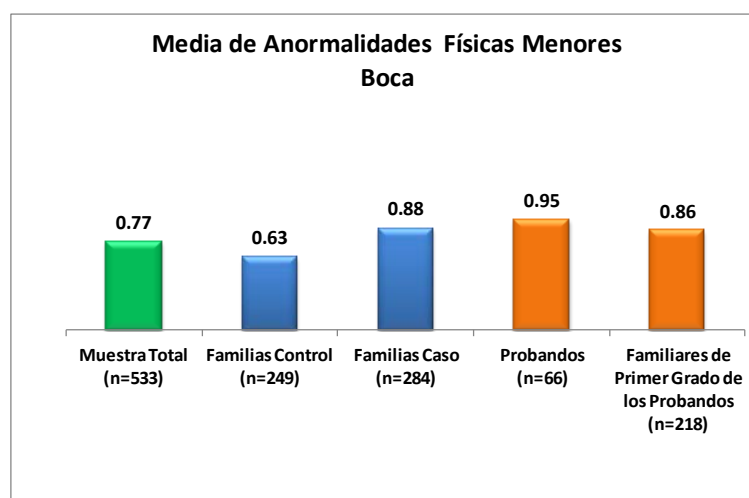
Los miembros de las familias caso mostraron un mayor número de AFM comparados con los miembros de las familias control, no significativo. Las medias obtenidas fueron 0.56 ± 0.72 anomalías y 0.50 ± 0.70 respectivamente [F(1,531)=0.77, p=0.381]; los miembros de las familias caso excluyendo a los probandos también presentaron un mayor número de AFM que los miembros de las familias control no significativo y las medias obtenidas fueron 0.51 ± 0.68 y 0.50 ± 0.70 respectivamente [F(1,465)=0.030, p=0.855]. Los probandos no mostraron diferencias cuando se compararon con sus familiares en primer grado.

En la comparación considerando parentesco no se encontraron diferencias en la interacción entre grupo y parentesco [F(3,523)=0.96, p=0.411], donde los probandos mostraron mayor número de anomalías, así como sus familiares comparados con el grupo de familias control.

La heredabilidad no mostró diferencias entre grupos 47.3 para las familias caso y 31.5 para las familias control [F(1,121)=0.84, p=0.362]

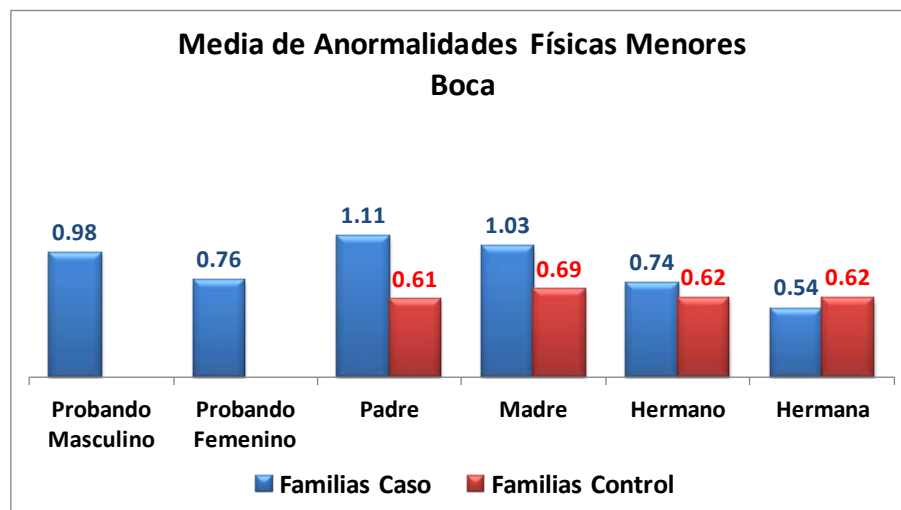
Anomalías Físicas Menores Boca

Grupo	n	Promedio	Desviación estándar	Significancia
Muestra Total	533	0.77	0.68	
Familias Control	249	0.63	0.58	F(1,531)=18.63,p<0.001
Familias Caso	284	0.88	0.73	
Probandos	66	0.95	0.73	F(1,282)=0.81,p=0.370
Familiares de primer grado de los Probandos	218	0.86	0.73	
Familias Control	249	0.63	0.58	F(1,465)=14.06,p<0.001
Familiares de primer grado de los Probandos	218	0.86	0.73	



Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	0.98	0.78
Probando Femenino				17	0.76	0.56
Padre	61	0.61	0.59	62	1.11	0.85
Madre	61	0.69	0.62	62	1.03	0.65
Hermano	53	0.62	0.56	39	0.74	0.75
Hermana	74	0.62	0.57	59	0.54	0.50

Grupo	F(1,523)=19.44,p<0.001
Parentesco	F(5,523)=3.30,p=0.006
Grupo x Parentesco	F(3,523)=4.83,p=0.003



	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	35.5	F(1,121)=0.74, p=0.392
Familias Control	23.0	
Muestra Total	31.6	

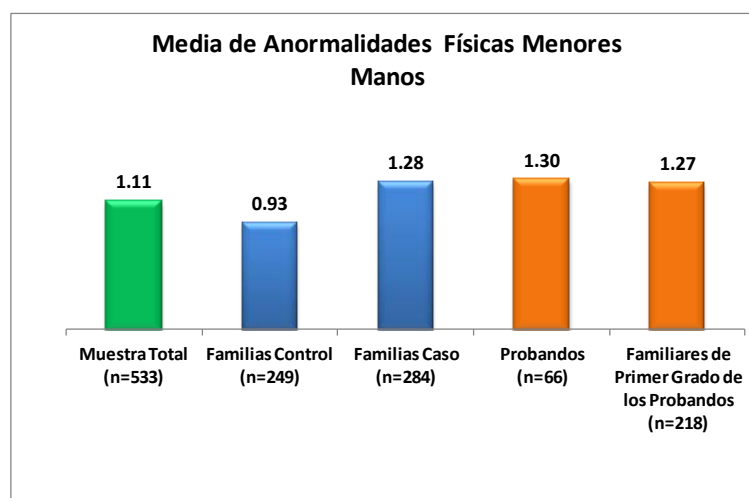
Los miembros de las familias caso mostraron un mayor número de ADM comparados con los miembros de las familias control. Las medias obtenidas fueron 0.88 ± 0.73 anomalías y 0.63 ± 0.58 respectivamente [F(1,531)=18.63, $p < 0.001$]; los miembros de las familias caso excluyendo a los probandos también presentaron un mayor número de AFM que los miembros de las familias control y las medias obtenidas fueron 0.86 ± 0.73 y 0.63 ± 0.58 respectivamente [F(1,465)=14.06, $p < 0.001$]. Los probandos no mostraron diferencias cuando se compararon con sus familiares en primer grado.

En la comparación considerando parentesco se encontraron diferencias en la interacción entre grupo y parentesco [F(3,523)=5.83, $p = 0.003$], donde los probandos mostraron mayor número de anomalías, así como sus familiares comparados con el grupo de familias control.

La heredabilidad no mostró diferencias entre grupos 35.5 para las familias caso y 23.0 para las familias control [F(1,121)=0.74, $p = 0.392$]

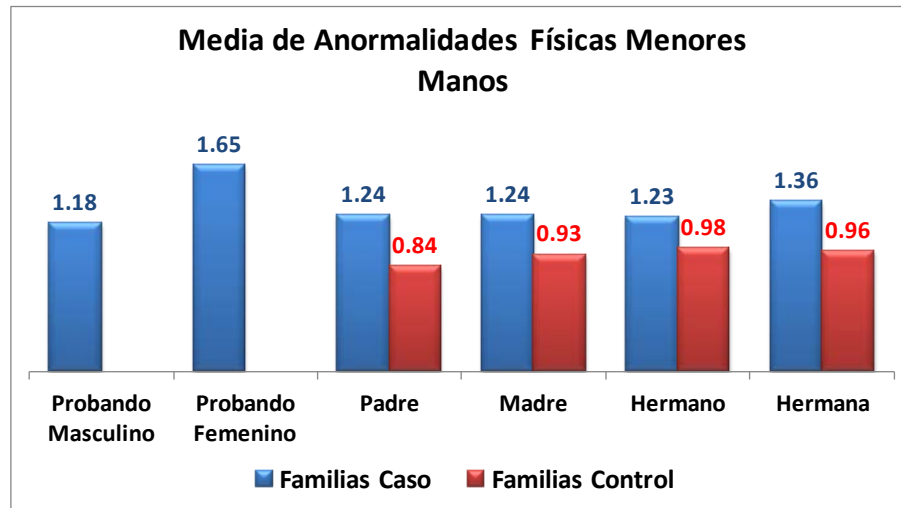
Anomalías Físicas Menores Manos

Grupo	n	Promedio	Desviación estándar	Significancia
Muestra Total	533	1.11	0.81	
Familias Control	249	0.93	0.74	F(1,531)=25.77,p<0.001
Familias Caso	284	1.28	0.84	
Probandos	66	1.30	0.76	
Familiares de primer grado de los Probandos	218	1.27	0.86	F(1,282)=0.08,p=0.784
Familias Control	249	0.93	0.74	F(1,465)=21.35,p<0.001
Familiares de primer grado de los Probandos	218	1.27	0.86	



Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	1.18	0.58
Probando Femenino				17	1.65	1.06
Padre	61	0.84	0.69	62	1.24	0.90
Madre	61	0.93	0.75	62	1.24	0.69
Hermano	53	0.98	0.69	39	1.23	0.90
Hermana	74	0.96	0.82	59	1.36	0.96

Grupo	F(1,523)=25.70,p<0.001
Parentesco	F(5,523)=1.16,p=0.329
Grupo x Parentesco	F(3,523)=0.24,p=0.872



	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	20.7	F(1,121)=7.65, p=0.007
Familias Control	43.8	
Muestra Total	38.6	

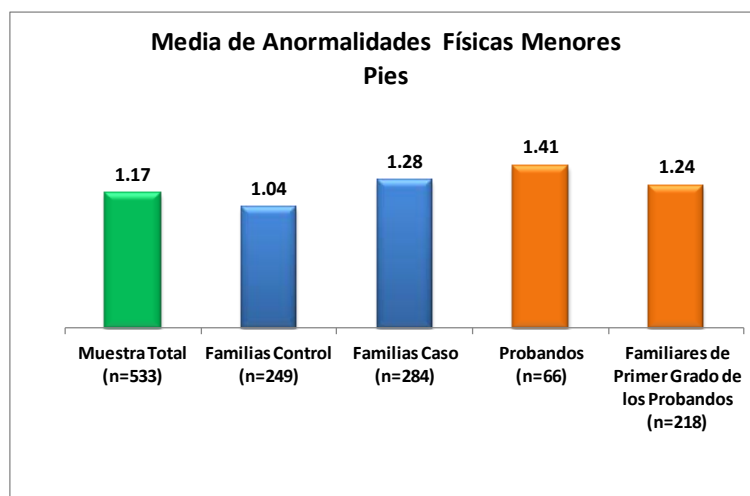
Los miembros de las familias caso mostraron un mayor número de AFM comparados con los miembros de las familias control. Las medias obtenidas fueron 1.28 ± 0.84 anomalías y 0.93 ± 0.74 respectivamente [F(1,531)=25.77, $p < 0.001$]; los miembros de las familias caso excluyendo a los probandos también presentaron un mayor número de AFM que los miembros de las familias control y las medias obtenidas fueron 1.27 ± 0.86 y 0.93 ± 0.74 respectivamente [F(1,465)=21.35, $p < 0.001$]. Los probandos no mostraron diferencias cuando se compararon con sus familiares en primer grado.

En la comparación considerando parentesco no se encontraron diferencias en la interacción entre grupo y parentesco [F(3,523)=0.24, $p = 0.872$], donde los probandos mostraron mayor número de anomalías, así como sus familiares comparados con el grupo de familias control.

La heredabilidad mostró diferencias entre grupos 20.7 para las familias caso y 43.8 para las familias control [F(1,121)=7.65, $p = 0.007$]

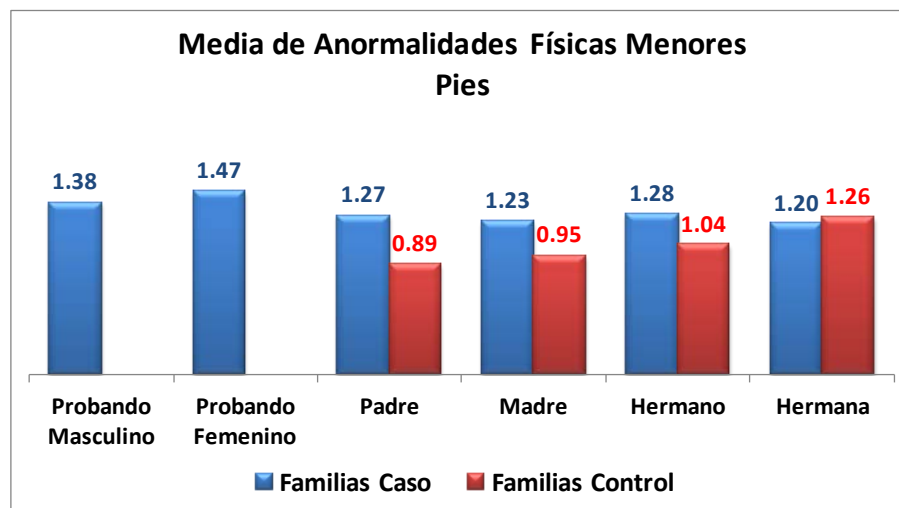
Anomalías Físicas Menores Pies

Grupo	n	Promedio	Desviación estándar	Significancia
Muestra Total	533	1.17	0.91	
Familias Control	249	1.04	0.86	F(1,531)=8.90,p=0.003
Familias Caso	284	1.28	0.94	
Probandos	66	1.41	1.04	F(1,282)=1.67,p=0.198
Familiares de primer grado de los Probandos	218	1.24	0.91	
Familias Control	249	1.04	0.86	F(1,465)=5.64,p=0.018
Familiares de primer grado de los Probandos	218	1.24	0.91	



Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	1.38	0.98
Probando Femenino				17	1.47	1.23
Padre	61	0.89	0.86	62	1.27	0.91
Madre	61	0.95	0.88	62	1.23	0.89
Hermano	53	1.04	0.71	39	1.28	0.89
Hermana	74	1.26	0.91	59	1.20	0.96

Grupo	F(1,523)=8.91,p=0.003
Parentesco	F(5,523)=0.88,p=0.496
Grupo x Parentesco	F(3,523)=1.40,p=0.243



	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	36.5	F(1,121)=0.38, p=0.541
Familias Control	30.4	
Muestra Total	34.9	

Los miembros de las familias caso mostraron un mayor número de AFM comparados con los miembros de las familias control. Las medias obtenidas fueron 1.28 ± 0.94 anomalías y 1.04 ± 0.86 respectivamente [$F(1,531)=8.90$, $p=0.003$]; los miembros de las familias caso excluyendo a los probandos también presentaron un mayor número de AFM que los miembros de las familias control y las medias obtenidas fueron 1.24 ± 0.91 y 1.04 ± 0.86 respectivamente [$F(1,465)=5.64$, $p=0.018$]. Los probandos no mostraron diferencias cuando se compararon con sus familiares en primer grado.

En la comparación considerando parentesco no se encontraron diferencias en la interacción entre grupo y parentesco [$F(3,523)=1.40$, $p=0.243$], donde los probandos mostraron mayor número de anomalías, así como sus familiares comparados con el grupo de familias control.

La heredabilidad no mostró diferencias entre grupos 30.4 para las familias caso y 36.5 para las familias control [$F(1,121)=0.38$, $p=0.541$]

Resumen de las Puntuaciones de la escala Gourion total y por región corporal.

Puntuación	Familias Caso (n=284)		Familia Control (n=249)		Significancia
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Total	5.72	2.3	4.46	1.8	F(1,531)=47.93, p<0.001
Región					
Cabeza	1.56	.98	0.93	.78	F(1,531)=66.92, p<0.001
Ojos	0.16	.40	0.42	.52	F(1,531)=42.71, p<0.001
Orejas	0.56	.72	0.50	.70	F(1,531)=0.77, p=0.381
Boca	0.88	.73	0.63	.58	F(1,531)=18.6, p<0.001
Manos	1.28	.84	0.93	.74	F(1,531)=25.80, p<0.001
Pies	1.28	.94	1.04	.86	F(1,531)=8.90, p=0.003

Heredabilidad para las puntuaciones totales y por area

Mid Parent

Escala Gourion	Familias Caso	Familias Control	Significancia
Puntuación Total	34.9	54.0	F(1,121)=5.00, p=0.027
Cabeza	15.1	36.7	F(1,121)=18.56, p<0.001
Ojos	48.1	17.5	F(1,121)=11.14, p=0.001
Orejas	47.3	31.5	F(1,121)=0.84, p=0.362
Boca	35.5	23.0	F(1,121)=0.74, p=0.392
Manos	20.7	43.8	F(1,121)=7.65, p=0.007
Pies	36.5	30.4	F(1,121)=0.38, p=0.541

Valores de Discriminación para la puntuación total de la Escala Gourion

La escala AFM de Gourion discrimina entre las familias con un miembro esquizofrénico y las familias control para un punto de corte de 7, con especificidad de 94.8%, sensibilidad de 23.2%, valor predictivo positivo de 83.5% y valor predictivo negativo de 52.0%. La escala AFM de Gourion discrimina entre los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado para un punto de corte de 9, con una especificidad de 95.9%, sensibilidad de 7.6%, valor predictivo positivo de 35.7%, valor predictivo negativo de 77.4%.

Resumen comparativo de prevalencias por AFM.

Anomalía Física Menor	Familias Caso (n=284)		Familias Control (n=249)		Exacta de Fisher	Familias Caso sin Probandos (n=218)		Familias Control n(249)		Exacta de Fisher	Familias Caso sin Probandos (n=218)		Probandos (n=66)		Exacta de Fisher
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Clinodactilia	219	77.1%	143	57.4%	<0.001	165	75.7%	143	57.4%	<0.001	54	81.8%	165	75.7%	0.322
Cabellos finos y eléctricos	172	60.6%	102	41.0%	<0.001	145	66.5%	102	41.0%	<0.001	27	40.9%	145	66.5%	<0.001
Sillón profundo entre el primer y segundo orjejo o fisuras sobre la planta del pie	130	45.8%	43	17.3%	<0.001	94	43.1%	43	17.3%	<0.001	36	54.5%	94	43.1%	0.121
Traslape de los orjejos	127	44.7%	155	62.2%	<0.001	99	45.4%	155	62.2%	<0.001	28	42.4%	99	45.4%	0.778
Uñas hiperconvexas en las manos	74	26.1%	44	17.7%	0.022	59	27.1%	44	17.7%	0.019	15	22.7%	59	27.1%	0.526
Base de la nariz anormalmente grande	66	23.2%	22	8.8%	<0.001	53	24.3%	22	8.8%	<0.001	13	19.7%	53	24.3%	0.508
Labio superior fino	62	21.8%	26	10.4%	<0.001	51	23.4%	26	10.4%	<0.001	11	16.7%	51	23.4%	0.308
Lóbulos adherentes	58	20.4%	34	13.7%	0.050	39	17.9%	34	13.7%	0.250	19	28.8%	39	17.9%	0.080
Asimetría importante del rostro	54	19.0%	0	0.0%	<0.001	37	17.0%	0	0.0%	<0.001	17	25.8%	37	17.0%	0.151
Cejas fusionadas	46	16.2%	17	6.8%	0.001	26	11.9%	17	6.8%	0.077	20	30.3%	26	11.9%	0.001
Epicanto	37	13.0%	101	40.6%	<0.001	27	12.4%	101	40.6%	<0.001	10	15.2%	27	12.4%	0.537
Un orjejo es anormalmente corto en los pies	31	10.9%	10	4.0%	0.003	24	11.0%	10	4.0%	0.004	7	10.6%	24	11.0%	0.927
Uñas pequeñas en las manos	30	10.6%	26	10.4%	1.000	23	10.6%	26	10.4%	1.000	7	10.6%	23	10.6%	0.990
Dedos afilados en las manos	19	6.7%	5	2.0%	0.011	14	6.4%	5	2.0%	0.019	5	7.6%	14	6.4%	0.779
Lengua bífida	11	3.9%	2	0.8%	0.024	7	3.2%	2	0.8%	0.089	4	6.1%	7	3.2%	0.288
Lengua con papilas hipertrofiadas	10	3.5%	1	0.4%	0.013	6	2.8%	1	0.4%	0.054	4	6.1%	6	2.8%	0.249
Orejas malformadas	9	3.2%	0	0.0%	0.004	6	2.8%	0	0.0%	0.010	3	4.5%	6	2.8%	0.438
Hendidura labial (micro-hendidura)	4	1.4%	0	0.0%	0.127	4	1.8%	0	0.0%	0.047	0	0.0%	4	1.8%	0.576
Telecanto o hipertelorismo	2	0.7%	1	0.4%	1.000	0	0.0%	1	0.4%	1.000	2	3.0%	0	0.0%	0.053
Paladar alto/estrecho	163	57.4%	129	51.8%	0.222	119	54.6%	129	51.8%	0.578	44	66.7%	119	54.6%	0.090

Concordancia

ANOMALIA	Familias Caso			Familias Control		
	Padre Hijos	Madre - Hijos	Entre Hermanos	Padre Hijos	Madre - Hijos	Entre Hermanos
Clinodactilia	56.9%	66.9%	58.7%	34.6%	39.4%	40.8%
Cabellos finos y eléctricos	45.0%	37.5%	35.0%			
Traslape de los ortejos	30.6%	25.6%	21.0%	43.3%	39.4%	56.3%
Epicanto				17.3%	24.4%	25.4%

Las concordancias importantes son:

Las concordancias para cada una de las anomalías se presentan en ANEXO xxxx

Valores T (Media 50, DStd 10) para las comparaciones de medidas antropométricas.

Medida Antropométrica	Familias Control (n=249)		Familias Caso (n=284)		Sig.	Familias Control (n=249)		Familias Caso sin Probandos (n=218)		Sig.	Probandos (n=66)		Familias Caso sin Probandos (n=218)		Sig.
	Media	DStd	Media	DStd		Media	DStd	Media	DStd		Media	DStd	Media	DStd	
	Longitud Cefálica	46.3	9.1	53.3		9.5	<0.001	46.3	9.1		53.3	9.9	<0.001	53.1	
Amplitud Cefálica	49.1	9.3	50.8	10.5	0.049	49.1	9.3	50.3	10.5	0.205	52.6	10.2	50.3	10.5	0.114
Índice Cefálico	47.4	9.1	52.3	10.2	<0.001	47.4	9.1	52.8	10.2	<0.001	50.5	9.9	52.8	10.2	0.106
Altura Frontal	54.2	8.2	46.4	9.9	<0.001	54.2	8.2	45.4	10.0	<0.001	49.7	8.7	45.4	10.0	0.002
Altura Facial Superior	48.8	9.6	51.1	10.2	0.006	48.8	9.6	51.0	10.0	0.013	51.5	10.8	51.0	10.0	0.743
Altura Facial Inferior	49.6	9.8	50.5	10.2	0.310	49.6	9.8	49.7	9.6	0.896	53.0	11.6	49.7	9.6	0.021
Altura Facial	49.7	9.4	50.4	10.4	0.428	49.7	9.4	49.7	9.8	0.979	52.6	12.2	49.7	9.8	0.051
Distancia Zigomática	48.2	10.4	51.6	9.4	<0.001	48.2	10.4	51.5	9.3	<0.001	52.1	9.7	51.5	9.3	0.621
Índice Facial	51.2	9.7	49.0	10.1	0.011	51.2	9.7	48.5	9.3	0.003	50.5	12.4	48.5	9.3	0.173
Distancia Intracántica	48.9	9.6	51.0	10.3	0.019	48.9	9.6	50.6	10.4	0.073	52.2	10.0	50.6	10.4	0.263
Distancia Extracántica	50.0	9.7	50.1	10.3	0.893	50.0	9.7	49.1	10.4	0.357	53.3	9.1	49.1	10.4	0.003
Distancia Interpupilar	48.5	10.1	51.4	9.8	0.001	48.5	10.1	51.2	9.8	0.003	52.1	9.7	51.2	9.8	0.501
Longitud de la Comisura Palpebral Derecha	51.3	9.0	48.9	10.6	0.006	51.3	9.0	48.6	10.7	0.003	50.0	10.6	48.6	10.7	0.338
Longitud de la Comisura Palpebral Izquierda	50.1	9.7	49.9	10.2	0.771	50.1	9.7	49.3	10.5	0.372	51.8	9.0	49.3	10.5	0.080
Inclinación de la Comisura Palpebral Derecha	47.4	9.9	52.3	9.5	<0.001	47.4	9.9	52.0	9.9	<0.001	53.2	8.4	52.0	9.9	0.380
Inclinación de la Comisura Palpebral Izquierda	48.3	9.9	51.4	9.9	<0.001	48.3	9.9	50.5	9.8	0.020	54.6	9.7	50.5	9.8	0.003
Protrusión Orbital Derecha	48.8	8.0	51.1	11.3	0.009	48.8	8.0	50.9	11.6	0.025	51.6	10.4	50.9	11.6	0.629
Protrusión Orbital Izquierda	49.8	8.5	50.2	11.1	0.702	49.8	8.5	49.7	11.4	0.883	51.7	10.0	49.7	11.4	0.199
Diámetro Transverso de la Cornea Derecha	50.2	9.1	49.8	10.8	0.671	50.2	9.1	49.5	9.9	0.424	50.9	13.2	49.5	9.9	0.342
Diámetro Transverso de la Cornea Izquierda	48.8	9.9	51.0	10.0	0.010	48.8	9.9	50.7	10.2	0.038	52.0	9.4	50.7	10.2	0.368
Longitud de la Oreja Derecha	51.0	9.6	49.2	10.2	0.037	51.0	9.6	50.4	10.5	0.538	45.1	8.2	50.4	10.5	<0.001
Longitud de la Oreja Izquierda	51.1	9.6	49.1	10.3	0.017	51.1	9.6	50.1	10.4	0.281	45.5	9.0	50.1	10.4	0.001
Ancho de la Oreja Derecha	52.3	9.3	48.0	10.2	<0.001	52.3	9.3	48.5	9.9	<0.001	46.5	11.0	48.5	9.9	0.159
Ancho de la Oreja Izquierda	51.2	9.3	49.0	10.5	0.009	51.2	9.3	50.0	10.3	0.167	45.6	10.5	50.0	10.3	0.003

Medida Antropometrica	Familias Control (n=249)		Familias Caso (n=284)		Sig.	Familias Control (n=249)		Familias Caso sin Probandos (n=218)		Sig.	Probandos (n=66)		Familias Caso sin Probandos (n=218)		Sig.
	Media	DStd	Media	DStd		Media	DStd	Media	DStd		Media	DStd	Media	DStd	
Protrusión de la Oreja Derecha	52.2	9.0	48.2	10.5	<0.001	52.2	9.0	48.6	9.9	<0.001	46.6	12.1	48.6	9.9	0.173
Protrusión de la Oreja Izquierda	52.4	9.1	48.0	10.3	<0.001	52.4	9.1	48.1	9.9	<0.001	47.5	11.7	48.1	9.9	0.674
Rotación de la Oreja Derecha	51.6	7.3	48.6	11.7	0.001	51.6	7.3	48.4	11.4	<0.001	49.4	12.7	48.4	11.4	0.516
Rotación de la Oreja Izquierda	51.3	7.3	48.9	11.8	0.005	51.3	7.3	48.7	11.7	0.004	49.5	12.1	48.7	11.7	0.648
Longitud Nasal	52.4	9.0	47.9	10.3	<0.001	52.4	9.0	48.5	10.4	<0.001	46.2	10.1	48.5	10.4	0.120
Longitud de la Columna (Septum)	51.0	8.9	49.2	10.8	0.030	51.0	8.9	48.6	10.8	0.008	51.0	10.3	48.6	10.8	0.119
Protrusión Nasal	53.0	9.2	47.4	9.8	<0.001	53.0	9.2	47.5	10.1	<0.001	47.1	8.8	47.5	10.1	0.766
Distancia Interalar	50.9	10.1	49.3	9.9	0.073	50.9	10.1	50.0	10.1	0.345	47.1	8.7	50.0	10.1	0.038
Longitud del Surco Naso Geniano	48.7	9.2	51.2	10.6	0.005	48.7	9.2	52.4	10.5	<0.001	47.1	9.6	52.4	10.5	<0.001
Distancia Intercomisural (Anchura Bucal)	49.7	9.8	50.3	10.1	0.489	49.7	9.8	51.3	9.9	0.089	47.1	10.2	51.3	9.9	0.003
Altura del Paladar	45.7	7.8	53.8	10.2	<0.001	45.7	7.8	53.9	9.8	<0.001	53.7	11.4	53.9	9.8	0.893
Ancho del Paladar	48.3	8.3	51.5	11.1	<0.001	48.3	8.3	51.4	11.1	0.001	51.8	11.0	51.4	11.1	0.822

Heredabilidad de las medidas antropométricas. Comparación entre Familias Control y Familias Caso.

Heredabilidad	Familias Control (n=61)	Familias Caso (n=62)	Total de Familias (n=123)	Sig.
Altura Facial	73.8	73.0	72.3	0.039
Ancho de la Oreja Izquierda	42.8	71.6	61.2	0.026
Rotación de la Oreja Izquierda	49.3	68.6	65.4	0.022
Rotación de la Oreja Derecha	17.8	67.8	60.5	0.002
Índice Facial	58.7	63.8	61.1	0.783
Altura Facial Superior	41.3	62.2	53.3	0.105
Ancho de la Oreja Derecha	42.9	61.3	56.0	0.099
Ancho del Paladar	36.7	60.4	54.0	0.017
Longitud de la Columna (Septum)	42.1	59.2	50.7	0.277
Distancia Interpupilar	51.8	56.5	56.6	0.016
Altura Frontal	48.1	53.7	56.0	0.077
Distancia Interalar	61.1	53.4	58.1	0.146
Longitud Cefálica	47.6	53.1	61.2	<0.001
Altura del Paladar	39.4	51.5	62.4	<0.001
Distancia Extracántica	62.0	50.0	54.1	0.190
Longitud de la Oreja Izquierda	60.8	49.6	55.4	0.134
Protrusión de la Oreja Derecha	34.3	45.5	45.1	0.010
Distancia Zigomática	58.6	45.1	55.4	0.024
Protrusión de la Oreja Izquierda	28.2	45.0	44.4	0.004
Inclinación de la Comisura Palpebral Izquierda	61.6	43.7	55.8	0.006
Distancia Intercomisural (Anchura Bucal)	44.6	42.5	43.7	0.749
Distancia Intracántica	35.3	42.4	39.8	0.603
Longitud de la Oreja Derecha	56.2	41.1	48.4	0.020
Amplitud Cefálica	66.6	39.9	50.4	0.006
Longitud del Surco Naso Geniano	52.2	39.1	45.6	0.276
Inclinación de la Comisura Palpebral Derecha	72.7	38.6	59.8	0.011
Altura Facial Inferior	38.6	37.1	35.8	0.015
Protrusión Nasal	35.0	35.3	44.5	0.004
Índice Cefálico	34.5	33.0	39.0	0.036
Longitud de la Comisura Palpebral Derecha	29.9	32.5	32.8	0.345
Longitud de la Comisura Palpebral Izquierda	35.1	32.4	32.9	0.468
Diámetro Transverso de la Cornea Izquierda	52.3	27.2	41.7	0.016
Protrusión Orbital Izquierda	27.5	26.1	26.5	0.840
Protrusión Orbital Derecha	23.8	25.7	26.1	0.425
Diámetro Transverso de la Cornea Derecha	41.1	25.4	31.6	0.116

El caso del paladar

Varios autores han encontrado diferencias en el paladar entre pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos. En este estudio se presentan otras características del paladar encontradas en las familias que participaron.

Resumen comparativo de Proporciones para las AFM relacionadas con el paladar.

Anomalía	Familias Control	Familias Caso	Exacta de Fisher	Familias Control	Familias Caso sin Paciente	Exacta de Fisher	Familias Caso sin Paciente	Paciente	Exacta de Fisher
Paladar alto/estrecho	51.8%	57.4%	0.222	51.8%	54.6%	0.578	54.6%	66.7%	0.090
Hendidura del paladar posterior	6.8%	18.7%	p<0.001	6.8%	19.3%	p<0.001	19.3%	16.7%	0.721
Hendidura del paladar anterior y posterior	0.4%	4.2%	0.004	0.4%	4.6%	0.004	4.6%	3.0%	0.739
Hendidura del paladar anterior	7.2%	6.3%	0.731	7.2%	6.0%	0.710	6.0%	7.6%	0.577

Concordancia

Anomalía	Familias Caso			Familias Control		
	Padre Hijos	Madre Hijos	Entre Hermanos	Padre Hijos	Madre Hijos	Entre Hermanos
Paladar alto/estrecho	35.6%	45.6%	33.6%	27.6%	32.3%	36.6%
Hendidura del paladar anterior	1.3%			1.6%	0.8%	1.4%
Hendidura del paladar anterior y posterior		0.6%				
Hendidura del paladar posterior	8.8%	4.4%	3.5%	0.8%		

Propiedades Clinimétricas.

La consistencia interna de la escala de Gourion fue de $\alpha = 0.324$ para la muestra total (n=533); este valor revela una pobre confiabilidad. En las familias de control (n=249), la consistencia interna fue de $\alpha = 0.168$, demostrando una vez más pobre confiabilidad. En las familias con un miembro esquizofrénico alfa de Cronbach fue $\alpha = 0.347$, ligeramente superior a la observada en la muestra total. El alfa más alto pertenecía a los parientes de primer grado de los pacientes esquizofrénicos ($\alpha = 0.351$) y los probandos ($\alpha = 0.330$), como se muestra en la Tabla xxx. Los ítems con la mayor correlación ítem-total se presentan en la tabla yyyy. El único ítem con correlación ítem-total negativa correspondió al epicanto.

Consistencia Interna

Grupo	n	Alfa de Cronbach
Muestra Total	533	0.324
Familias Control	249	0.168
Familias Caso	284	0.347
Probandos	66	0.330
Familiares de primer grado de los Probandos	218	0.351

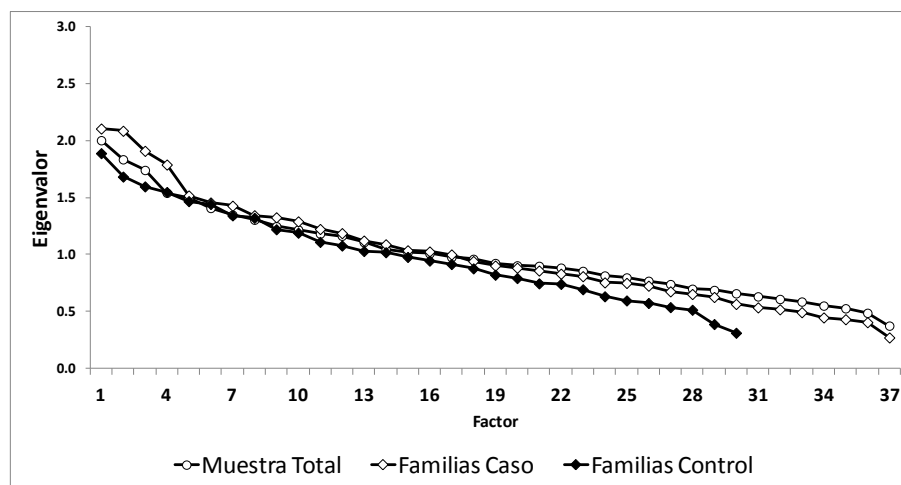
Correlación item-total

Anomalia	Correlation Item Total
Pliegue transversal palmar único	0.107
Manos Asimétricas	0.109
Orejas asimétricas	0.114
Paladar alto/estrecho	0.115
Traslape de los dedos de las manos	0.115
Úvula hendida (partida	0.117
Un ortejo es anormalmente corto	0.135
Asimetría importante del rostro	0.166
Clinodactilia	0.176
Epicanto	-0.040

El análisis factorial mostró un elevado número de factores con un eigenvalor ≥ 1 en toda la muestra y las submuestras. El análisis factorial reveló 16 factores, sin embargo, más de ocho factores son demasiados para una escala con cuarenta y un ítems (Harman, 1976). Con los 16 factores, el porcentaje de la varianza explicada fue de 58.6%. Por lo tanto, la validez de constructo no es apoyada (Tabla zzzz). En la grafica xxxx se ve que la grafica de sedimentación es lineal en toda su extensión, lo que manifiesta que cada anomalía es independiente de las otras.

Tabla zzzz. Análisis Factorial

Grupo	n	% de varianza explicada por el primer factor	Número de factores con eigenvalor ≥ 1	% de varianza acumulada
Muestra Total	533	5.4%	16	58.6%
Familias Control	249	6.3%	14	63.1%
Familias Caso	284	5.7%	16	62.0%
Probandos	66	6.3%	16	65.3%
Familiares de primer grado de los Probandos	218	8.9%	13	69.2%



CONCLUSIONES Y DISCUSION.

Al comparar el total de las anomalías evaluadas de acuerdo a la escala de Gourion: los miembros de las familias caso difieren de los miembros de las familias control, los pacientes no difieren de sus familiares y los miembros de las familias caso (excluyendo a sus familiares afectados) difieren de los miembros de las familias control, estos resultados son sugerentes de cierta agregación familiar.

El total de las AFM resulto mayor en los miembros de las familias con un miembro con esquizofrenia comparadas con las familias control, la diferencia fue de 1.26 anomalías, que representa una magnitud de efecto $d=0.58$ considerada según los criterios de Cohen (1987) como magnitud media, este valor contrasta con los encontrados entre pacientes y controles en los meta análisis de Weinberg (2007) y Xu (2011), donde la magnitud del efecto combinada fue de $d=1.13$ en el estudio de Weinberg (2007) y $d=0.95$ en el estudio de Xu (2011). Esta diferencia se explica en función de que en esta investigación se comparan familias nucleares completas y en los meta análisis se comparan solo pacientes con esquizofrenia contra sujetos sanos. La magnitud del efecto entre pacientes y sujetos sanos no familiares en este estudio seria de $d=0.77$, la cual se considera como un efecto grande. Sin embargo de los catorce estudios que reportan magnitud del efecto en siete de ellos la magnitud del efecto es menor a la encontrada en este estudio, esto probablemente debido a la heterogeneidad de escalas utilizadas y a las poblaciones estudiadas. Los pacientes comparados con sus familiares mostraron una diferencia no significativa de 0.55 anomalías con $d=0.10$. Los miembros de las familias control difirieron de los familiares en primer grado de los pacientes en 1.13 anomalías con $d=0.52$. En resumen los miembros de caso difieren de los miembros de las familias control, los pacientes no difieren de sus familiares y los miembros de las familias control difieren de los miembros de las familias caso excluyendo a los familiares afectados. Lo expuesto anteriormente, concuerda con la literatura y permite inferir que las AFM se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con esquizofrenia, seguidos de sus familiares. Es importante señalar que la escala Gourion utilizada la cual contiene 41 anomalías, las diferencias promedio se den por debajo de 2.0 anomalías, en términos absolutos los pacientes presentan 6.14 anomalías en promedio y los miembros del grupo control 4.5, en un rango de 0 a 12. Los resultados de este estudio concuerdan con lo reportado en los estudios que comparan pacientes con esquizofrenia comparados con controles sanos: Guy (1983), Lal (1987), Lohr (1993), Green (1994), Cantor-Graae (1994), Torrey (1994), Alexander (1994), McGrath (1995), Lohr (1997), Lane (1997), Griffiths (1998), Ismail (1998), Akabaliev and Sivkov (1998), Akabaliev (2001), Lawrie (2001); Trixler (2001), Elizarrarás-Rivas (2003), Hata (2003); Gourion (2004), Joo (2005), Compton (2007), Lin Yin (2012) y Mhalla (2013).

Al comparar las AFM por región, el patrón descrito para el total de las anomalías: los miembros de las familias caso difieren de los miembros de las familias control, los pacientes no difieren de sus familiares y los miembros de las familias control difieren de los miembros de las familias caso excluyendo a sus familiares afectados. Se replica en la cabeza, los ojos, la boca, las manos y los pies a excepción de las orejas. La mayor diferencia en este estudio se presentó en las AFM de la cabeza con $OR=1.83$, menor al encontrado en el metaanálisis de Xu que fue de OR combinado de 2.52, siguieron las diferencias en la boca con $OR=1.60$ contrastando con el metaanálisis donde resultó ser el mayor con $OR=2.65$. Sigue con valores de OR similares las orejas, las manos y los pies ($OR=1.44$, $OR=1.48$, $OR=1.44$ respectivamente) a diferencia de los hallados en el metaanálisis ($OR=1.42$, $OR=2.21$ y 2.26 respectivamente). Un caso particular son las AFM de los ojos donde en el presente estudio el OR resultó de 0.55, debido a que la población no afectada presento mayor frecuencia en la anomalía del epicanto, el metaanálisis arroja un valor de 2.58. Las diferencias en OR pueden ser atribuidas a la heterogeneidad de los estudios reportados en el metaanálisis de Xu, y se refiere que algunos estudios muestran una tendencia al aumento de las AMP en los controles en lugar de los casos y mencionan que solo siete estudios reportan diferencias en AFM por area.

Las anomalías en la región del paladar, asociadas con la delección del cromosoma , de han sido reportadas por varios autores (Green et al., 1989; McGrath et al., 1994; Lane et al., 1997; Ismail et al., 1998; Hata et al., 2003a; Gourion et al., 2004); lo anterior concuerda con lo ya expresado por Shapiro (1975) de que los los pacientes con esquizofrenia y los de Síndrome de Down demuestran anormalidades en la forma del paladar, ya que este es de mayor altura en la esquizofrenia pero de reducida amplitud en el Síndrome de Down. Además, los estudios en gemelos mono y dicigóticos normales indican una base genética prominente para la variación en la altura del paladar, pero menor en la variación en la amplitud y longitud. Las variables anomalías asociadas al paladar presentaron una moderada concordancia para el paladar alto y estrecho, mayor entre familiares de los pacientes con esquizofrenia que en los controles, siendo un indicador de una mayor probabilidad de un accidente durante la gestación.

Un problema de interpretación del exceso de AFM en la esquizofrenia es su especificidad en distintos padecimientos. Cuando fueron evaluados distintos trastornos utilizando la puntuación estándar, el exceso de AFM fueron reportadas en distintos trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno por Déficit de Atención y el Síndrome de Down; sin embargo, la cuestión es si la topografía de las AFM es similar o distinta en estos trastornos, los cuales han recibido insuficiente investigación sistemática (Lane et al., 1997).

La comparación entre pacientes y sus familiares no resultó significativa, lo cual concuerda con los estudios de Green (1994), Griffiths (1998), Ismail (1998), Koen Liezl (2006) quien encontró solo diferencias en algunas anomalías pero no en la puntuación total, Aksoy-Poyraz (2011). Solo el estudio de Gassab en 2013 encontró diferencias entre pacientes y sus familiares.

En cuanto a estudios donde se comparen familias sin antecedentes de esquizofrenia con los familiares no afectados de pacientes, no existen antecedentes en la bibliografía. En este estudio las diferencias fueron significativas, apoyando la susceptibilidad de los familiares de pacientes con esquizofrenia a presentar mayor número de AFM.

El estudio Schiffman (2002) es el único que argumenta que un mayor número de AFM en la infancia es predictor de esquizofrenia en la etapa adulta.

La heredabilidad de las puntuaciones total y por area de la escala de Gourion calculadas por el método Midparent (Falconer, 1996) presenta valores cercanos al 50% para areas relacionadas con los ojos y las orejas en las familias caso, no obstante la puntuación total para estas familias es del 34% la cual se considera baja (Ramírez, 2004). En las familias control la heredabilidad de la puntuación total es del 54%. Se considera que entre padres e hijos la heredabilidad teóricamente es del 50%. Esta discrepancia entre la heredabilidad en las familias caso comparadas con las familias control está influida por el menor número de anomalías en los controles

La asociación entre cada anomalía indica que solo once anomalías estan representadas adecuadamente, las cuales presentaron el patrón sugerente de agregación familiar, es decir, diferencias entre los miembros de las familias control vs las familias caso, diferencias entre los miembros de las familias control vs las familias caso sin incluir al paciente y sin diferencias entre el paciente y sus familiares, estas medidas fueron están reportadas en la tabla 3.

De estas once anomalías, diez son reportadas en la literatura (clinodactilia, sillón profundo entre el primero y el segundo orjejo, traslape de los orjejos, uñas hiperconvexas en las manos, base de la nariz anormalmente grande, labio superior fino, orejas malformadas, asimetría importante del rostro, un orjejo es anormalmente corto), este estudio es concordante con los estudios de: Mhalla 2013, Lin Yin 2012, Yoshitsugu 2006, Gourion 2004, Elizarraras 2003, Sivkov 2003, Ismail 1998, Lane 1997, Green 1994, pero hay que aclarar que los autores anteriores solo comparan pacientes

con sujetos sanos. Los dedos afilados en las manos presentan en mismo patrón pero la literatura no reporta esta anomalía como significativa.

El epicanto es un resultado contradictorio en este estudio ya que quines mostraron un mayor pliegue sobre el lagrimal fueron los miembros de las familias control. En la literatura reportan esta anomalía con mayor frecuencia en pacientes esquizofrenicos Lin Yin (2012), Elizarraras (2003), Sivkov (2003), Ismail (1998) y Lane (1997). La presentación de mayores frecuencias de anomalía en el epicanto puede deberse a etnicidad, esto concuerda con Yoshitsugu (2006) quien elimina el epicanto del análisis en población japonesa, describiendo posible incremento en poblaciones mestizas latinoamericanas.

Los cabellos finos y eléctricos y las cejas fusionadas se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes esquizofrénicos, con cordando con lo descrito por: Mhalla (2013), Ismail (1998) y Lane (1997).

Otras cuatro anomalías mostraron diferencias solo entre los miembros de familias control comparados con los miembros de las familias caso, pero no discriminaban particularmente a los pacientes: lengua con papilas hipertrofiadas, lengua bífida, hendidura labial (micro-hendidura y lóbulos adherentes, concordando a lo reportado por Yoshitsugu (2006).

El telecanto o hipertelorismo, los lobulos adherentes y la lengua fisurada se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes con esquizofrenia, difiriendo de sus familiares y de los miembros de las familias control, concordando con: Mhalla (2013), Lin Yin (2012) y Elizarraras (2003).

En el resto de las anomalías no se encontraron diferencias, pero algunos autores las reportan como se presenta en la tabla 3.

La concordancia las AFM entre los miembros de las familias caso se presentó en solo tres anomalías: clinodactilia, cabellos finos y eléctricos y traslape de los orjeos con valores moderados, entre los miembros de las familias control además de la clinodactilia y los cabellos finos y eléctricos aparece concordante el epicanto. La concordancia entre familiares de primer grado es una medida de heredabilidad y si se considera que se evaluaron 41 anomalías son muy pocas las que pudieran tener un componente genético, lo que corrobora la teoría de problemas en el neurodesarrollo. En la literatura solo un artículo (Koen Liezl, 2006) encontró concordancia en una sola anomalía, el gran espacio entre el primer y segundo orjeo. Ningún otro autor estudia la concordancia de las AFM.

En el análisis de las medidas antropométricas las que presentaron un patrón sugerente de agregación familiar, es decir, diferencias entre los miembros de las familias control vs las familias caso, diferencias entre los miembros de las familias control vs las familias caso sin incluir al paciente y sin diferencias entre el paciente y sus familiares, las medidas con mayor significancia en este sentido fueron: mayores en las familias caso, Índice Cefálico, Inclinación de la Comisura, Palpebral Derecha, Distancia Zigomática, Ancho del Paladar, Altura del Paladar y Longitud Cefálica; y menores en las familias caso, Altura Frontal, Longitud Nasal, Ancho de la Oreja, Derecha, Protrusión de la Oreja Derecha, Protrusión de la Oreja Izquierda, Protrusión Nasal y Rotación de la Oreja Derecha; algunas de estas diferencias concuerdan con los hallazgos de algunos autores como se muestra en la tabla 5, además de que dan evidencia de la asimetría de la cara encontrada con la escala de Gourion.

Con respecto a la heredabilidad de las variables antropométricas, estas en general siguen un patrón de alta heredabilidad tanto en las familias caso como en las familias control, lo cual sucede en forma genérica con las medidas antropométricas (Ramírez, 2003).

Con respecto a las propiedades clinimétricas de la escala de Gourion para AFM, pueden resumirse como dos resultados principales: La consistencia interna es baja para la muestra total y sus submuestras. Esto revela una falta de unidimensionalidad. La presencia de más de 16 factores con eigenvalores pequeños en el análisis factorial indica que la escala no tiene validez de constructo.

El primer resultado se refiere a la consistencia interna de la escala Gourion. El estudio reveló bajas correlaciones entre las variables, muy probablemente debido a la heterogeneidad de las anomalías en términos de ubicación, carácter, y punto de origen prenatal, el tiempo, la vulnerabilidad, la adversidad específica, la especificidad de fase de desarrollo de los factores de riesgo, la heterocronía del desarrollo y los procesos de inducción (Sivkov, 2003). En el artículo de Sivkov, el alfa de Cronbach es baja, independientemente de las características de la muestra, Sivkov argumenta que los valores relativamente altos de alfa de Cronbach en sujetos esquizofrénicos que en los controles podrían ser sugestivos de más acontecimientos adversos o una mayor vulnerabilidad. Esta conclusión es engañosa porque el alfa de Cronbach evalúa la consistencia. En otras palabras, la suma de una escala representa una construcción. Sivkov (2004), Gourion (2001) y O'Kebir (2006) indican que las AFM pueden variar en función de la etnia, en nuestro estudio, la alta frecuencia de epicanto puede ser debido a las características generales de la muestra mexicana. El segundo resultado reveló que no hubo validez de constructo de la escala Gourion para AFM, lo que relacionado con la baja consistencia interna significa que la suma de las AFM no es una variable latente. En otras palabras, la suma de anomalías no es un constructo. En este estudio, la falta de consistencia interna y validez de constructo es consistente con los resultados de Sivkov y Akabaliev.

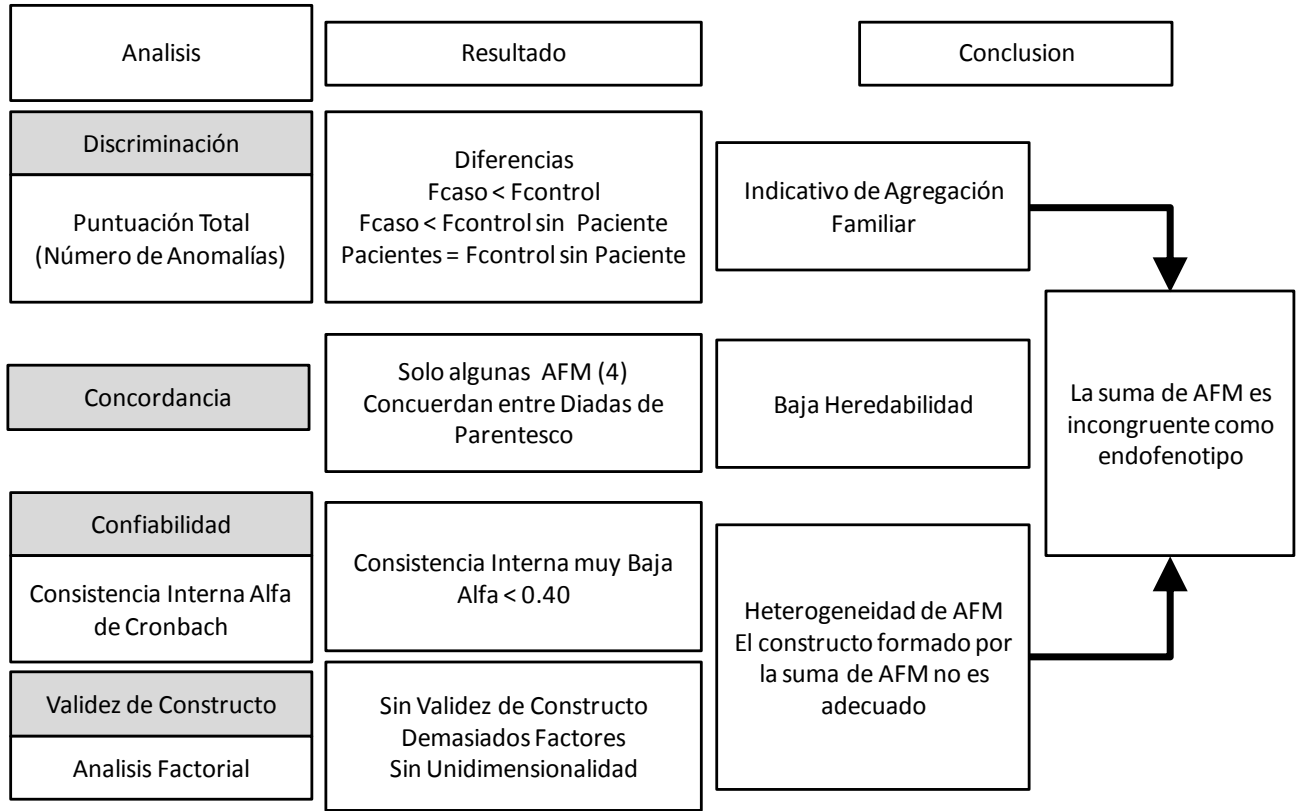
Si una escala tiene validez diagnóstica, consistencia interna y la validez de constructo puede ser utilizado como un endofenotipo, satisfaciendo así los primeros criterios propuestos por Waldman (2005). En nuestro estudio, no se cumplen estos criterios.

Varios autores han sugerido que, para una mejor consistencia, cualquier escala tiene que trabajar con criterios que aborden claramente la condición probada. Por lo tanto, una escala de anomalías físicas válida que represente un endofenotipo deberá estar compuesto por una lista de las AFM con componentes genéticos comprobados, en lugar de anomalías que demuestran un heterocronía del desarrollo de la cual malformaciones menores, deformaciones o alteraciones podrían haberse desarrollado (Nyhan, 1990).

Dada la falta de coherencia y heterogeneidad de la Escala Gourion para AFM, debemos tener en cuenta si el número de anomalías que discriminan a los pacientes y sus familiares de las familias de control, también identificar las anomalías que son realmente responsables de la discriminación o si el uso de la escala en mayor medida sólo es apropiado como marcador biológico del neurodesarrollo en lugar considerarla como un endofenotipo. Por otra parte, según algunos autores, aunque la Escala Waldrop y sus modificaciones como la de Gourion Utilizada en este estudio, son las más utilizadas para evaluar dismorfología en pacientes con esquizofrenia, su pobres propiedades clinimétricas podrían corregirse si se incorporan medidas antropométricas (Lane, 1997, McGrath, 2002, Hennessey, 2004 y Kelly, 2005). La agregación familiar no se confirma a nivel de escala solo en algunas de las AFM, dando soporte que la esquizofrenia tiene sustento en la teoría del neudesarrollo, por lo anterior se propone que habría que buscar una susceptibilidad genética a sufrir accidentes congénitos.

La fortaleza de este estudio radica en el hecho de que las muestras (casos y controles) corresponden a familias nucleares completas (con padre, madre e hijos), además que la muestra considerada la que incorporara un mayor número de sujetos a estudiar. Ningún otro estudio tiene este tipo de cobertura. Esto también permite la comparación de los padres y hermanos de familias de casos y familias de control, según lo propuesto por Xu.

Figura 1. Diagrama de conclusiones



BIBLIOGRAFÍA

- Akabaliev, V.H., Sivkov, S.T., 1998. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Folia Med (Plovdiv)*; 40(2):39-45.
- Akabaliev, V.H., Sivkov, S.T., 2007. Internal consistency of Waldrop Physical Anomaly Scale in schizophrenic Psychiatry Research 150, 81– 88
- Akabaliev, V.H., Sivkov, S.T., Mantarkov, M.J., Ahmed-Popova, F.M., 2011. Biomarker profile of minor physical anomalies in schizophrenia. *Folia Medica* 53(3), 45-51.
- Akabaliev, V.H., Sivkov, S.T., Baltadjiev, G.A., 2001. Discriminant analysis of minor physical anomalies as dysontogenetic markers of schizophrenia. *Folia Med (Plovdiv)*; 43(3):21-6.
- Akabaliev, V.H., Sivkov, S.T., 2003. Sexual dimorphism in minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Compr Psychiatry*. Jul-Aug;44(4):341-8.
- Aksoy-Poyraz, C., Poyraz, B.Ç., Turan, Ş., Arikan, M.K., 2011. Minor physical anomalies and neurological soft signs in patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res*. 2011 Nov 30;190(1):85-90.
- Alexander R.C., Mukherjee S., Richter J., Kaufmann C.A., 1994. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 182, 639–644.
- Andreasen, N., Nasrallah, H.A., Dunn, V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC, Coffman JA, Crossett JH., 1986. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. Feb;43(2):136-44.
- Bloom, F., 1993. Advancing the neurodevelopmental origin for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 224-227.
- Brown, A.S., 2006. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 200-202.
- Brown, A.S., Cohen, P., Harkavy Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J.M., Susser, E.S., 2001. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 473-486.
- Brown, A.S., Susser, E.S., 2002. In utero infection and adult schizophrenia. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8, 51-57.
- Brown, S., 1997. Excess mortality of schizophrenia – A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 171, 502-508.
- Buckley, P.F., Dean, D., Bookstein, F.L., Han, S., Yerukhimovich, M., Min, K.J., Singer, B., 2005. A three-dimensional morphometric study of craniofacial shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Mar;162(3):606-8.
- Buckley, P.F., Friedman, L., Jesberger, J.A., Schulz, S.C., Jaskiw, G., 2002. Head size and schizophrenia. *Schizophr Res*. May 1;55(1-2):99-104.
- Buretić-Tomljanović, A., Petaros, A., Suc, E.G., Ninoletti, S., Rubesa, G., Tomljanović, D., Zauhar, G., Lekić, A. 2012. Craniofacial morphologic and anthropometric features of Croatian schizophrenia patients and non-psychiatric controls-a pilot study. *Anthropol Anz*. 69(4):379-97.
- Campbell, M., Geller, B., Small, A.M., Petti, T.A., Ferris, S.H., 1978. Minor physical anomalies in young psychotic children. *Am J Psychiatry*. May;135(5):573-5.
- Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M., 2002. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1080-1092.
- Cantor-Graae, E., McNeil, T.F., Torrey, E.F., Quinn, P., Bowler, A., Sjostrom, K., Rawlings, R., 1994. Link between pregnancy complications and minor physical anomalies in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1518, 1188–1193.
- Cermolacce M, Fakra E, Belzeaux R, Adida M, Azorin JM. Schizophrenic and bipolar endophenotypes: the clinician's point of view. 2. *Encephale*. 2012 Dec;38 Suppl 3:S57-61. doi: 10.1016/S0013-7006(12)70078-7.
- Chou, C.Y., Liu, L.Y., Chen, C.Y., Tsai, C.H., Hwa, H.L., Chang, L.Y., 2008. Gene expression variation increase in trisomy 21 tissues. *Mamm Genome* Jun;19(6):398-405.

- Gottesman I.I., Gould T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 160, 636–645.
- Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Bayle FJ, Millet B, Olie JP, Krebs MO. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. 55. *Schizophr Res.* 2003 Sep 1;63(1-2):181-7.
- Gourion D, Goldberger C, Olie JP, L o H, Krebs MO. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. 50. *Schizophr Res.* 2004 Mar 1;67(1):23-31.
- Gourion D, Gourevitch R, Leprovost JB, Oli  H L o JP, Krebs MO. Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia. 47. *Encephale.* 2004 Mar-Apr;30(2):109-18.
- Gourion D., G., Viot G., Goldberger C., Cartier M., Bourdel M.C., Poirier M.F., Oli  J.P., L o H., Krebs M.O., 2001. Validation française d'une échelle d'Anomalies Morphologiques Mineures appliquée   des patients schizophr nes et   leurs parents. *L'Enc phale* 27-2, 143-147.
- Gourion D., Goldberger C., Bourdel M.C., Bayle F.J., Loo H., Krebs M.O., 2004. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents, prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. *Psychiatry Research* 125-1, 21–28.
- Green MF, Satz P, Christenson C. Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. 105. *Schizophr Bull.* 1994;20(3):433-40.
- Green, M.F., Bracha, H.S., Satz, P., Christenson, C.D., 1994. Preliminary evidence for an association between minor physical anomalies and second trimester neurodevelopment in schizophrenia. *Psychiatry Res.* Aug;53(2):119-27.
- Green, M.F., Satz, P., Gaier, D.J., Ganzell, S., Kharabi, F., 1989. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 15(1), 91–99.
- Griffiths T.D., Sigmundsson T., Takei N., Frangou S., Birkett P.B., Sharma T., Reveley A.M., Murray R.M., 1998. Minor physical anomalies in familial and sporadic schizophrenia: the Maudsley family study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 641,56–60.
- Grove WM, Lebow BS, Medus C. Head size in relation to schizophrenia and schizotypy. 60. *Schizophr Bull.* 1991;17(1):157-61.
- Gualtieri, C.T., Adams, A., Shen, C.D., Loiselle, D., 1982. Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *American Journal of Psychiatry* 139, 640–643.
- Guy, J.D., Majorski, L.V., Wallace, C.J., Guy, M.P., 1983. The incidence of minor physical anomalies in adult male schizophrenics. *Schizophr Bull.* (4):571-82.
- Hall Judith, G., Froster-Iskenius, U.G., Allanson, J.E. 1989. *Handbook of Normal Physical Measurements.* Oxford University Press, 89-200.
- Harman, H.H., 1976. *Modern Factor Analysis.* Third edition, revised 508 pages. The University of Chicago Press Books.
- Hata K., Iida J., Iwasaka H., Negoro H.I., Ueda F., Kishimoto T., 2003. Minor physical anomalies in childhood and adolescent onset schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 571, 17–21.
- Heinze G., 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview. Sheehan DV, Lecrubier Y (eds.). Spanish South and Central America version/DSM–IV
- Heinze G., Cortes J, 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview. Version 5.0 DSM-IV, Application Software. Instituto Nacional de Psiquiatría, México, 2000.
- Hennessy R.J., Baldwin P.A., Browne D.J., Kinsella A., Waddington J.L., 2007. Three-dimensional laser surface imaging and geometric morphometrics resolve frontonasal dysmorphology in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* May 15;61(10):1187-94.
- Henriksson KM, Wickstrom K, Maltesson N, Ericsson A, Karlsson J, Lindgren F, Astrom K, McNeil TF, Agartz I. A pilot study of facial, cranial and brain MRI morphometry in men with schizophrenia: part 2. 43. *Psychiatry Res.* 2006 Oct 30;147(2-3):187-95. Epub 2006 Sep 1.

- Ismail B, Cantor-Graae E, McNeil TF. (2000), Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates. *J Psychiatr Res.* Jan-Feb;34(1):45-56.
- Ismail B., Cantor-Graae E., McNeil T.F., 1998. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and their siblings. *American Journal of Psychiatry* 155, 1695–1702.
- John JP, Arunachalam V, Ratnam B, Isaac MK. Expanding the schizophrenia phenotype: a composite evaluation of neurodevelopmental markers. 30. *Compr Psychiatry.* 2008 Jan-Feb;49(1):78-86. Epub 2007 Oct 15.
- John JP. Fronto-temporal dysfunction in schizophrenia: A selective review.24. *Indian J Psychiatry.* 2009 Jul-Sep;51(3):180-90. doi: 10.4103/0019-5545.55084.
- Joo E.J., Jeong S.H., Ahn Y.N., Lee K.Y., Yoon S.C., Kim E.J., Kim S.U., Cho S.C., Kim Y.S., 2005. No association found between 158 Val/Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia with minor physical anomalies. *Psychiatric Research* 1362–3, 83–91.
- Kelly B.D., Lane A., Agartz I., Henriksson K.M., McNeil T.F., 2005. Craniofacial dysmorphology in Swedish schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 Mar;111(3):202-7
- Koen, L., Niehaus, D.J., De Jong, G., Muller, J.E., Jordaan, E. 2006. Morphological features in a Xhosa schizophrenia population. *BMC Psychiatry.* Oct 27;6:47.
- Kraepelin, E., 1919. *Dementia praecox and paraphrenia.* Edinburg EyS Livingstone.
- Lal, R., Sharma, S., 1987. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatria* 29, 119–122.
- Lane A., Kinsella A., Murphy P., Byrne M., Keenan J., Colgan K., Cassidy B., Sheppard N., Horgan R., Waddington J.L., Larkin C., O'Callaghan E., 1997. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychological Medicine* 275, 1155–1164.
- Lawrie S.M., Byrne M., Miller P., Hodges A., Clafferty R., Owens D.C., Johnstone E.C., 2001. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 1786, 524–530.
- Lieberman, J.A., 1999. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry*, 46, 729-739
- Lin Y, Ma X, Deng W, Han Y, Li M, Liu X, Loh el-W, Li T. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia in a Chinese population. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2-3):223-7. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.022. Epub 2012 Aug 9.
- Lohr J.B., Alder M., Flynn K., Harris M.J., McAdams L.A., 1997. Minor physical anomalies in older patients with late-onset schizophrenia, early-onset schizophrenia, depression, and Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 54, 318–323.
- Lohr, J.B., Flynn, K., 1993. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull.*;19(3):551-6.
- López-Ibor A., Juan J., Valdés Miyar M., 2002. *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado.* Barcelona: Masson
- Matalon, S., Schechtman, S., Goldzweig, G., Ornoy, A., 2002. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reproductive Toxicology*, 16, 9-17.
- McClure, R.K., Lieberman, J.A., 2003. Neurodevelopmental and neurogenerative hypotheses of schizophrenia: a review and critique. *Current Opinion in Psychiatry*, 16 (Suppl 2), S15-S28.
- McGrath J, El-Saadi O, Grim V, Cardy S, Chapple B, Chant D, Lieberman D, Mowry B. Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. 61. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 May;59(5):458-64.
- McGrath J.J., van Os J., Jones P.B., Harvey I., Murray R.M., 1995. Minor physical anomalies in psychosis, associations with clinical and putative aetiological variables. *Schizophrenia Research* 181, 9–20.

- Mhalla A, Boussaïd N, Gassab L, Gaha L, Mechri A. Minor neurological and physical anomalies in patients with first-episode psychosis. *Encephale*. 2013 Jun;39(3):149-54. doi: 10.1016/j.encep.2012.06.030. Epub 2012 Oct 12.
- Mishra V, Sharma S, Kulsreshtha V, Kumar V, Gurunani KC. Anthropometrical association of the craniofacial dysmorphology with schizophrenia. 5. *J Clin Diagn Res*. 2012 Dec;6(10):1620-3. doi: 10.7860/JCDR/2012/4685.2623. Epub 2012 Dec 15.
- Mortensen, P.B., Norgaard Pedersen, B., Waltoft, B.L., Sorensen, T.L., Hougaard, D., Torrey, E.F., Yolken, R.H., 2007. *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: Analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biological Psychiatry*, 61, 688-693.
- Nizamie, S.H., Nizamie, A., Sangma, M.W., Sharma, P.L., 1989. Soft neurological signs and minor physical anomalies in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. Jul;31(3):230-7.
- Nurnberger, J., Blehar, M.C., Kaufmann, C., Cooler, C., Simpson, S.G., Friedman, J.H., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T. 1994. Diagnostic Interview for Genetic Studies. *Arch Gen Psychiatry*, Vol. 51, NOV 1994. pp. 849-864.
- Nyhan, W. 1990. Structural abnormalities. A systematic approach to diagnosis. *Clinical Symposia* 41 (2), 11–20.
- O Kebir, Z El~Hechmi, H Kebir, M Hssaïri (2006) Minor physical anomalies in schizophrenia: a study in a Tunisian Population *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 164: 5. 383-387 Jul
- O'Callaghan, E., Larkin, C., Kinsella, A., Waddington, J.L., 1991. Familial, obstetric, and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. Apr;148(4):479-83.
- Ramirez, L. y Egaña, B. 2003. Guía de conceptos de genética cuantitativa. Departamento de Producción Agraria, Universidad Pública de Navarra.
- Shapiro, B.L. 1975 Amplified developmental instability in Down's syndrome. *Ann Hum Genet*. May;38(4):429-37.
- Schiffman J, Ekstrom M, LaBrie J, Schulsinger F, Sorensen H, Mednick S. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. 63. *Am J Psychiatry*. 2002 Feb;159(2):238-43.
- Sheehan D.V., 1998. "The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10," *J. Clin. Psychiat*. 59: 22-33, Suppl. 20.
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.
- Sivkov S.T., Akabaliev V.H., 2003. Minor physical anomalies in mentally healthy subjects; Internal consistency of Waldrop Physical Anomaly Scale. *American Journal of Human Biology* 15, 61-67.
- Sivkov S.T., Akabaliev V.H., 2003. Minor physical anomalies in schizophrenic patients and normal controls. *Psychiatry* 66(3), 222–233.
- Sivkov S.T., Akabaliev V.H., 2004. Discriminating value of total minor anomaly score on the Waldrop physical anomaly scale between schizophrenia patients and normal control subjects. *Schizophrenia Bulletin* 30 2, 361–366.
- Steg, J.P., Rapoport, J.L., 1975. Minor physical anomalies in normal, neurotic, learning disabled, and severely disturbed children. *J Autism Child Schizophr*. Dec;5(4):299-307.
- Stott DH.(1962) Evidence for a congenital factor in maladjustment and delinquency. *Am J Psychiatry*. Mar;118:781-94.
- Tarrant, C.J., Jones, P.B., 1999. Precursors to schizophrenia: Do biological markers have specificity. *Can J Psychiatry*; 44:335-49.
- Torrey, E.F., Taylor, E.H., Bracha, H.S., Bowler, A.E., McNeil, T.F., Rawlings, R.R., Quinn, P.O., Bigelow, L.B., Rickler, K., Sjostrom, K., 1994. Prenatal origin of schizophrenia in a subgroup of discordant monozygotic twins. *Schizophr Bull*. 20(3):423-32.

- Trixler M., Tényi T., Csábi G., Szabó R., 2001. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Schizophrenia Research* 523, 195–201.
- Verdoux, H., Geddes, J.R., Takei, N., Lawrie, S.M., Bovet, P., Eagles, J.M., Heun, R., McCreadie, R.G., McNeil, T.F., O'callaghan, E., Stober, G., Willinger, U., Wright, P., Murray, R.M., 1997. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: An international collaborative metaanalysis of individual patient data. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1220-1227.
- Waldman I.D., 2005. Statistical Approaches to Complex Phenotypes: Evaluating Neuropsychological Endophenotypes for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder *Biological Psychiatry* 57,1347–1356.
- Waldrop M.F., Pedersen F.A., Bell R.Q., 1968. Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Development* 39, 391–400.
- Waldrop, M. Minor Physical Anomalies – a predictor of problem behaviors. Presentado en la Conferencia Internacional de la Asociación para niños con problemas de aprendizaje. San Francisco, 1979
- Wallace, E. W. (1940). Physical defects and juvenile delinquency. *New York State Journal of Medicine*, 40, 1586-90.
- Wang, H.-L., Wang, G.H., Li, Q.Y., Shu, C., Jiang, M.S., Guo, Y., 2006. Prevalence of *Toxoplasma* infection in first-episode schizophrenia and comparison between *Toxoplasma*-seropositive and *Toxoplasma*-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114, 40-48.
- Weinberg S.M., Jenkins E.A., Marazita M.L., Maher B.S., 2007. Minor physical anomalies in schizophrenia, a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 89, 72–85.
- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 660-669.
- Weinberger, D.R., 1996. On the plausibility of “The neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 14, 1S11S.
- Xu T., Chan R.C., Compton M.T., 2011. Minor Physical Anomalies in Patients with Schizophrenia, Unaffected First-Degree Relatives, and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PLoS One* 6(9):e24129.
- Yoshitsugu, K., Yamada, K., Toyota, T., Aoki-Suzuki, M., Minabe, Y., Nakamura, K., Sekine, Y., Suzuki, K., Takei, N., Itokawa, M., Mori, N. y Yoshikawa, T. (2006). A novel scale including strabismus and 'cuspidal ear' for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies. *Psychiatry Res.* Dec 7;145(2-3):249-58.

ANEXOS

ANEXO A MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE JUDITH HALL

Nombre _____
Parentesco _____ Fecha: _____

Instrucciones: Tenga la cabeza descansada, puede ser sobre el respaldo de una silla, o un ayudante puede hacerlo, sosteniéndole la cabeza, para que le puede medir de forma más clara los órganos de su cara, puede mirar hacia el techo. Cuando le tenga que medir la distancia entre sus ojos, necesitará estar recostado (posición horizontal Frankfurt: en esta posición la línea que conecta el punto más bajo en el margen inferior de cada hueso orbitario (orbital) y el punto más alto en el margen superior del meato auditivo externo cutáneo es horizontal. Cuando el sujeto está recostado, la HF llega a ser vertical.

Medida	Descripción	Unidad
CRANEO		
Longitud cefálica	Distancia entre el punto más prominente del hueso frontal arriba de la raíz de la nariz, entre las cejas y la parte más prominente del occipital, cercano a la línea media en el borde posterior del forámen mágnum, <u>Instrumento</u> : Cinta métrica. <u>Posición</u> : Paciente sentado, el examinador, ve el cráneo de perfil.	cm
Amplitud cefálica	Distancia entre los puntos más prominentes de ambos parietales, <u>Instrumento</u> : Cinta métrica. <u>Posición</u> : La cabeza debe mantenerse erecta, en la posición de descanso.	cm
Índice Cefálico	Es la razón entre la amplitud cefálica y la longitud cefálica. $IC = \text{Amplitud cefálica} \times 100 / \text{longitud cefálica}$. IC normal = 76-80.9 %, Dolicocefalia: IC < 75.9 %; Braquicefalia: IC > 81 %	
CABEZA Y CARA		
Altura frontal	Distancia desde la profundidad de la raíz nasal al punto más superior del cráneo en plano vertical, <u>Instrumento</u> : un calibrador, <u>Posición</u> : Cabeza erecta con los ojos mirando hacia delante.	mm
Altura Facial Superior o Longitud nasal	Distancia desde la parte más profunda de la raíz nasal al punto más profundo de la concavidad en la base de la nariz, en un plano vertical, <u>Instrumento</u> : Un calibrador, <u>Posición</u> : horizontal Frankfurt, con el perfil facial en la vertical.	mm
Altura Facial Inferior	Distancia desde la base de la nariz (subnasion) en la línea media hasta la parte más baja del mentón, <u>Instrumento</u> : con una cinta métrica, <u>Posición</u> : Frankfurt horizontal, con el perfil facial en la vertical, la boca debe mantenerse cerrada con los dientes ocluidos.	mm
Altura Facial Total	Distancia desde la raíz de la nariz (nasion) al borde inferior de la mandíbula o mentón en un plano vertical, <u>Instrumento</u> : calibrador, <u>Posición</u> : horizontal Frankfurt, con el perfil facial en la vertical.	mm
Distancia zigomática (amplitud facial)	Distancia entre los puntos más laterales de los arcos zigomáticos, localizados por palpación, <u>Instrumento</u> : calibrador, <u>Posición</u> : con la cabeza en posición erecta y los ojos mirando hacia delante.	mm
Índice facial	Es la razón de la altura facial entre la distancia bicigomática y proporciona un estimado numérico de la altura facial comparada con la amplitud para comparar la longitud, estrechez o corta amplitud de la cara	
OJOS		
Distancia intracántica	Distancia desde la comisura interna de un ojo a la del otro, en línea recta evitando la curvatura de la nariz, <u>Instrumento</u> : una regla transparente, <u>Posición</u> : la cabeza debe mantenerse recta.	mm

Distancia extracántica	Distancia desde la esquina más externa de un ojo a la más externa del otro en una línea recta evitando la curvatura de la cara, <u>Instrumento</u> : regla transparente, <u>Posición</u> : La cabeza debe estar recta, con los ojos abiertos y mirando hacia delante	mm
Distancia interpupilar	Distancia entre los centros de ambas pupilas, <u>Instrumento</u> : una regla transparente y los ojos mirando hacia delante, <u>Posición</u> : cabeza recta y los ojos mirando al frente.	mm
Longitud de las comisuras palpebrales	Distancia desde el canto interno al externo del ojo derecho, luego del ojo izquierdo, <u>Instrumento</u> : Una regla graduada transparente, <u>Posición</u> : La cabeza debe mantenerse recta con los ojos abiertos y mirando hacia delante	mm
Inclinación de la comisura palpebral	Angulo entre dos líneas. Una línea conecta el canto interno y externo del ojo. La segunda línea se define por la horizontal Frankfurt. La inclinación de la comisura palpebral es el ángulo entre las dos líneas, <u>Instrumento</u> : Goniómetro, <u>Posición</u> : Horizontal Frankfurt.	grados
Protrusión Orbital	Una regla transparente es mantenida firmemente contra el margen lateral de la órbita. Se mantiene paralela al eje del globo ocular. El examinador se sitúa en el margen anterior de la córnea a través de la escala calibrada y lee la distancia en mm. <u>Instrumento</u> : Exoftalmómetro Luedde, <u>Posición</u> : Horizontal Frankfurt, con el perfil facial en la vertical.	mm
Dimensiones de la córnea: Diámetro transverso	Distancia entre el borde lateral y el medial del iris derecho, que por razones prácticas representa el borde de la córnea, se repite en el ojo izquierdo, <u>Instrumento</u> con una regla transparente, <u>Posición</u> : horizontal Frankfurt.	mm
	OIDOS	
Longitud del oído	Distancia desde el borde superior del canto externo del hélix al borde más inferior del lóbulo de la oreja, <u>Instrumento</u> : una regla calibrada transparente, <u>Posición</u> : con la cabeza erecta y los ojos mirando hacia adelante	mm
Ancho del oído	Distancia transversal desde la base anterior del trago, que puede ser palpado desde la región del canal auditivo externo al margen del canto del hélix, en el punto más ancho, <u>Instrumento</u> : con una regla transparente, <u>posición</u> : Cabeza erecta	mm
Protrusión del oído	Distancia entre la cara posterior del pabellón de la oreja y el plano mastoides del cráneo. El cero del transportador es colocado arriba del punto de unión del hélix en el temporal y el lado recto es presionado contra la cabeza del sujeto. La extensión de la Protrusión está indicada por la curva del transportador. <u>Instrumento</u> : Transportador, <u>Posición</u> : La cabeza debe mantenerse erecta con los ojos mirando hacia delante.	grados
Rotación de las orejas	Es la longitud del eje longitudinal medio de la oreja desde la vertical, colocando el lado más largo de un goniómetro a lo largo de la línea que conecta los dos puntos más remotos del eje medio del oído. El eje vertical se establece entonces de la siguiente forma: Se estima imaginando una línea perpendicular a una línea que conecta el canto externo del ojo y el punto más prominente del occipucio. El ángulo de rotación del oído es el que se traza del eje longitudinal medio del oído y el eje vertical. <u>Instrumento</u> : Goniómetro. <u>Posición</u> : Horizontal Frankfurt, con el perfil facial en la vertical.	grados
	NARIZ	
Longitud de la columna (septum)	Distancia desde la cresta de la columna desde la base de la nariz (subnasion) al punto más anterior de la columna al nivel de la punta de cada ala nasal. <u>Instrumento</u> : Calibrador, <u>Posición</u> : Paciente reclinado con el plano facial medio en vertical.	mm
Protrusión nasal:	Distancia desde la punta de la nariz (pronasal) a la concavidad más profunda en la base de la nariz (subnasion) en una línea recta. <u>Instrumento</u> : Calibrador, <u>Posición</u> : Paciente reclinado para que la nariz sea observada desde su parte más inferior.	mm
Distancia interalar (amplitud nasal)	Distancia desde el borde más lateral de un ala al borde más lateral de la otra. <u>Instrumento</u> : Calibrador, <u>Posición</u> : paciente reclinado, con el plano de la línea facial en vertical.	mm
	BOCA	

Longitud del surco naso geniano	Distancia desde la base de la nariz (subnasion) al borde superior bermellón del labio superior en la línea media, <u>Instrumento</u> : Calibrador o regla transparente, <u>Posición</u> , Cabeza erecta, con los ojos dirigidos hacia delante, el observador se coloca lateral al paciente para que la cara este de perfil.	mm
Distancia intercomisural (anchura bucal)	Distancia de una comisura a la otra, <u>Instrumento</u> : Calibrador, <u>Posición</u> : Cabeza erecta, ojos mirando hacia el frente y la boca cerrada en una posición neutral.	mm
Altura del paladar:	Distancia entre la línea media de el cruce del paladar blando y duro y el plano establecido por otros puntos de referencia como el trazado en la longitud del paladar y el ancho de la misma, <u>Instrumento</u> : Calibrador.	mm
Ancho del paladar:	Distancia entre el primer molar permanente del maxilar del lado derecho y el primer molar del lado izquierdo en la línea cervical lingual. <u>Instrumento</u> : Calibrador.	mm
Hendidura del paladar anterior	Presente	
Hendidura del paladar anterior y posterior	Presente	
Hendidura del paladar posterior	Presente	

ANEXO B

ESCALA WALDROP MODIFICADA POR GOURION (2001)

ANOMALIAS

<p>CABEZA</p> <p>Cabellos finos y eléctricos</p> <ul style="list-style-type: none">• Finos• Muy finos <p>Remolinos de la implantación del cabello</p> <ul style="list-style-type: none">• Sin remolino o 2 remolinos, un remolino grande (radio > 2.5 cm) <p>Base de la nariz anormalmente grande</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Cejas</p> <ul style="list-style-type: none">• Fusionadas <p>Frente abombada</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Narinas invertidas</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Micrognatia</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Asimetría importante del rostro</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>OJOS</p> <p>Epicanto</p> <ul style="list-style-type: none">• Parcialmente cubierto• Orificio del lagrimal completamente cubierto <p>Telecanto</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Heterocromía</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Ptois</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Coloboma</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>OREJAS</p> <p>Implantación de la base de las orejas (W6)</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Lóbulos adherentes</p> <ul style="list-style-type: none">• Lóbulo parcialmente adherido• Lóbulo completamente adherido o ausencia de lóbulo <p>Orejas malformadas</p> <ul style="list-style-type: none">• Lóbulo doblado, lóbulo con muesca, lóbulo bífido, oreja en forma de caracol, adhesión de hélix a la cabeza, hélix hiperplástico, hélix hipoplástico). <p>Orejas asimétricas</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Orejas blandas, fácilmente doblables</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Papila cutánea sobre el lóbulo</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí	<p>BOCA</p> <p>El paladar</p> <ul style="list-style-type: none">• Estrecho y plano <p>Lengua bífida</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Lengua con papilas hipertrofiadas</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Hendidura labial (micro-hendidura)</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Úvula hendida (partida)</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Labio superior fino</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>MANOS</p> <p>Clinodactilia</p> <ul style="list-style-type: none">• Encurvamiento moderado• Encurvamiento importante <p>Pliegue transversal palmar único</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Dedo (s) anormalmente corto (s)</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Dedos afilados</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Traslape de los dedos</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Uñas pequeñas</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Uñas hiperconvexas</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Manos asimétricas</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>PIES</p> <p>Tercer orjejo más largo que el segundo</p> <ul style="list-style-type: none">• Del mismo tamaño• Más largo <p>Sindactilia (Entre el segundo y tercer orjejo)</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Gran espacio entre el primer y segundo orjejo (18)</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Traslape de los orjejos</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Un orjejo es anormalmente corto</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Sillón profundo entre el primero y el segundo orjejo o fisuras sobre la planta del pie</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Uñas hiperconvexas</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí <p>Pies asimétricos</p> <ul style="list-style-type: none">• Sí
--	---

ANEXO C

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Propósito: Le pedimos tomar parte en un estudio de investigación médica para encontrar la relación que existe entre algunas características físicas (tamaño de la cabeza, forma de los dedos, características de la cara y cráneo). La investigación nos ha indicado que las alteraciones en el neurodesarrollo son un factor en el origen de la esquizofrenia (esto sucede durante la formación del ser humano en el vientre de la madre). Si se encuentra que existen ciertas características físicas que están relacionadas con la esquizofrenia, será posible hallar mejores recursos de prevención y tratamiento para este padecimiento. El estar en este estudio no afectará o modificará su tratamiento médico de ninguna forma.

Procedimientos y duración: Los procedimientos que se realicen tendrán tan sólo propósitos de investigación. Si acepta participar en este estudio, se le pedirá que complete los siguientes procedimientos de investigación:

Será entrevistado sobre problemas de salud mental o médicos que ha tenido y sobre problemas de salud mental en miembros de su familia. Esta entrevista tomará aproximadamente 2-3 horas.

Se le invitará a que le pregunte a un hermano si desea que lo contactemos para el estudio. En caso afirmativo, los invitaremos a participar y a completar algunos de los procedimientos de investigación.

Exploración física

Estos procedimientos pueden ser completados en una visita.

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

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

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

Beneficios potenciales: La participación en este estudio no le traerá beneficios personales. Es posible que este estudio nos lleve a un mayor conocimiento acerca de las causas de la esquizofrenia. No se les proporcionará a los participantes de este estudio ninguna información concerniente a los resultados. No le garantizamos que obtenga algún beneficio por participar en este estudio.

Derecho a retirarse del estudio: La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede rehusarse a estar en el estudio o retirarse en cualquier momento. Si decide no tomar parte o retirarse, esto no afectará su futuro cuidado médico en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, Adolfo Nieto, José Sáyo, La Salud o Samuel Ramírez Moreno. Si usted le pide al Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo, al Dr. Carlos Cruz Fuentes que destruya cualquiera de sus datos proporcionados por usted o su examen físico, esto tendrá que hacerse. Nosotros le informaremos acerca de cualquier hallazgo significativo que surja durante el curso de esta investigación que pueda estar relacionado con su deseo de seguir formando parte del estudio.

En caso de lesión: Debido al tipo de estudio no se prevé que usted pueda salir lesionado, pero si así fuera, se le brindará cuidado médico. Usted será responsable de los costos. No tenemos permitido darle dinero en caso de que sea lesionado.

Confidencialidad: Su identidad permanecerá confidencial. Si surgen publicaciones o presentaciones de los resultados de este proyecto, su identidad permanecerá confidencial. La información de identificación será asegurada en la oficina del proyecto y tan sólo el Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo, el Dr. Carlos Cruz Fuentes tendrán acceso a ella. Esto significa que su nombre, dirección, fecha de nacimiento o cualquier otra

información que pueda identificarlo por su nombre no será brindada a otra persona sin su consentimiento por escrito. Ninguna de la información de este estudio aparecerá en sus registros médicos y no se brindará a otras instituciones. La clave que relaciona su código con la información de su identidad será asegurada en la oficina de investigación de este lugar.

Si tiene alguna pregunta, siéntase libre de hacerla. Si más tarde tiene preguntas adicionales o desea informar acerca de un problema médico que pueda estar relacionado con este estudio, el Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo, el Dr. Carlos Cruz Fuentes pueden ser localizados en el teléfono 56-55-28-11 en horas de trabajo, por favor llame al 56 66 44 66 con el Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo.

También puede contactarlos vía e-mail:

Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo
Dr. Carlos Cruz Fuentes

fambrosiog@hotmail.com
CRUZ@imp.edu.mx

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

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

Firma del Paciente

Firma del Testigo

Firma del Investigador

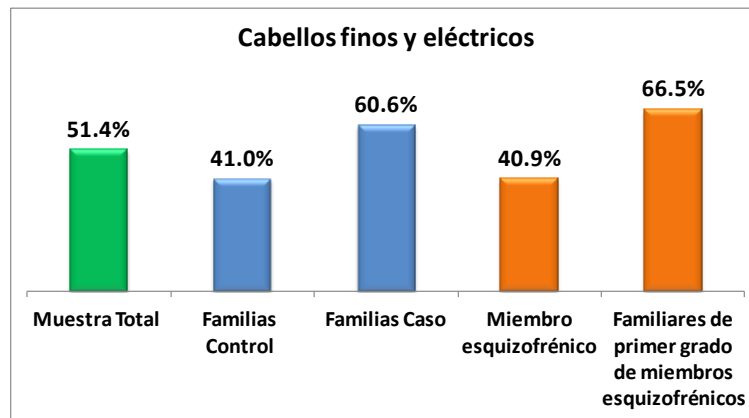
Fecha

**ANEXO D
ESTADISTICAS POR ANOMALIA**

Cabellos finos y eléctricos	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	147 59.0%	102 41.0%	147 59.0%	102 41.0%	Familiares sin Dx 73 33.5%	145 59.1%
Familias Caso	112 39.4%	172 60.6%	73 33.5%	145 66.5%	Probandos 39 66.5%	27 40.9%
Total	259 48.6%	274 51.4%	220 47.1%	247 52.9%	Total 112 39.4%	172 60.6%
χ^2	20.40	p<0.001	30.45	p<0.001	13.906	p<0.001
Exacta de Fisher		p<0.001		p<0.001		p<0.001

Concordancia

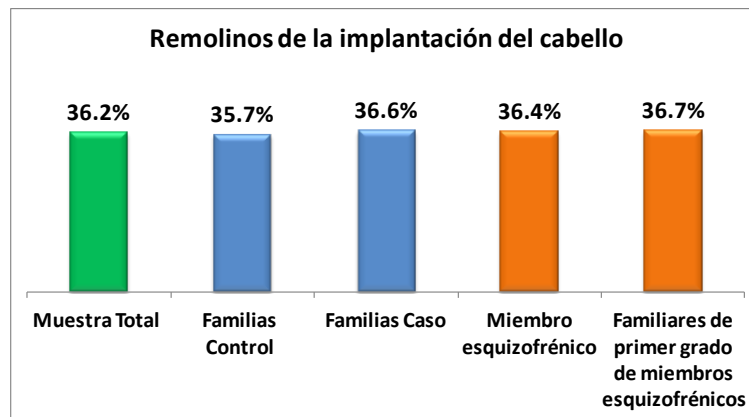
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	45.0%	20.5%
Madre Hijos	37.5%	21.3%
Hermanos	35.0%	8.5%



Remolinos de la implantación del cabello	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	160 64.3%	89 35.7%	160 64.3%	89 35.7%	Familiares sin Dx 138 63.3%	80 36.7%
Familias Caso	180 63.4%	104 36.6%	138 63.3%	80 36.7%	Probandos 42 63.6%	24 36.4%
Total	340 63.8%	193 36.2%	298 63.8%	169 36.2%	Total 180 63.4%	104 36.6%
χ^2						
Exacta de Fisher	.044	.834	.046	.830	.002	.961

Concordancia

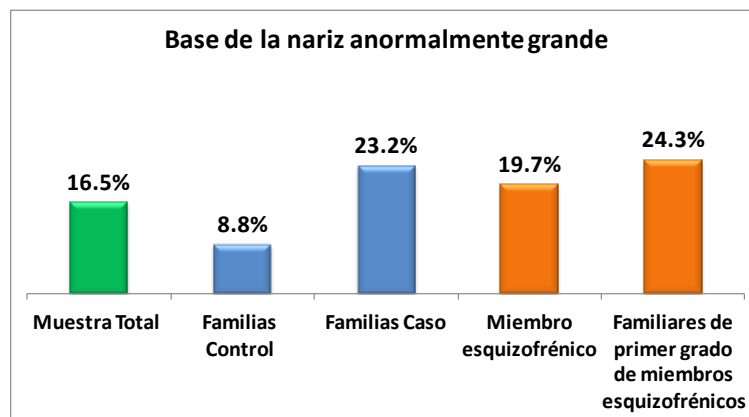
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	17.5%	12.6%
Madre Hijos	15.6%	21.3%
Hermanos	18.2%	21.1%



Base de la nariz anormalmente grande	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	227 91.2%	22 8.8%	227 91.2%	22 8.8%	Familiares sin Dx 165 75.7%	53 24.3%
Familias Caso	218 76.8%	66 23.2%	165 75.7%	53 24.3%	Probandos 53 80.3%	13 19.7%
Total	445 83.5%	88 16.5%	392 83.9%	75 16.1%	Total 218 76.8%	66 23.2%
χ^2	19.970	p<0.001	20.653	p<0.001	.605	.437
Exacta de Fisher		p<0.001		p<0.001		.508

Concordancia

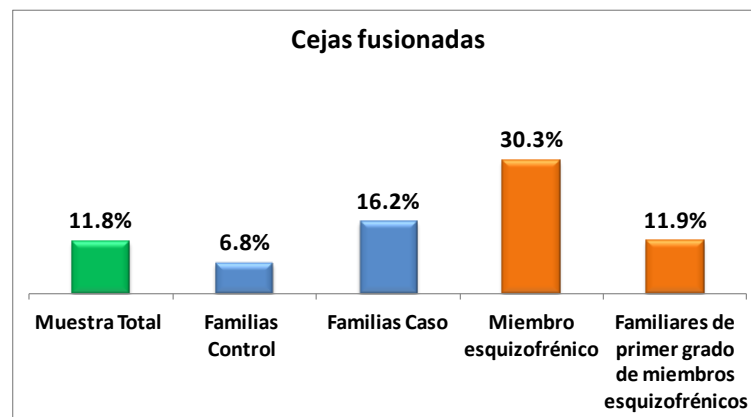
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	6.9%	
Madre Hijos	8.1%	4.7%
Hermanos	5.6%	2.8%



Cejas Fusionadas	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	232 93.2%	17 6.8%	232 93.2%	17 6.8%	Familiares sin Dx 192 88.1%	26 11.9%
Familias Caso	238 83.8%	46 16.2%	192 88.1%	26 11.9%	Probandos 46 69.7%	20 30.3%
Total	470 88.2%	63 11.8%	424 90.8%	43 9.2%	Total 238 83.8%	46 16.2%
χ^2	11.176	.001	3.615	.057	12.604	p<0.001
Exacta de Fisher		.001		.077		.001

Concordancia

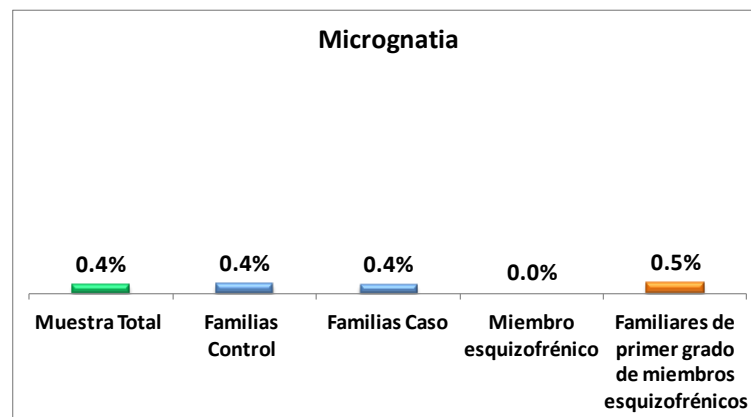
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	5.6%	1.6%
Madre Hijos	2.5%	0.8%
Hermanos	8.4%	1.4%



Micrognatia	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	248 99.6%	1 0.4%	248 99.6%	1 0.4%	Familiares sin Dx 217 99.5%	1 0.5%
Familias Caso	283 99.6%	1 0.4%	217 99.5%	1 0.5%	Probandos 66 100.0%	0 0.0%
Total	531 99.6%	2 0.4%	465 99.6%	2 0.4%	Total 283 99.6%	1 0.4%
χ^2	.009	.926	.009	.925	.304	.581
Exacta de Fisher		1.000		1.000		1.000

Concordancia

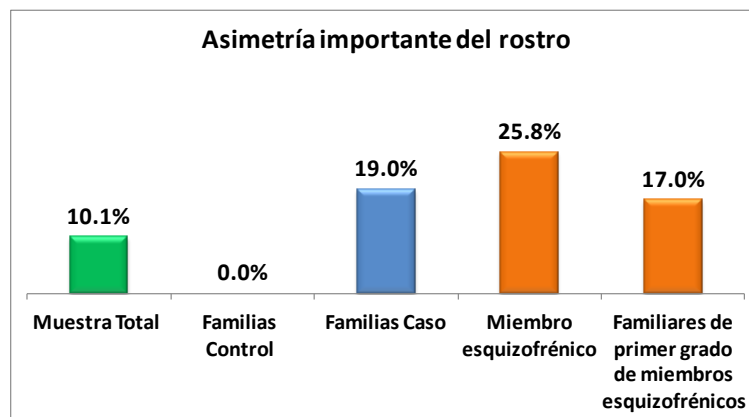
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Asimetría importante del rostro	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	249 100.0%	0 0.0%	249 100.0%	0 0.0%	Familiares sin Dx 49	17.0% 17
Familias Caso	230 81.0%	54 19.0%	181 83.0%	37 17.0%	Probandos 230	25.8% 54
Total	479 89.9%	54 10.1%	430 92.1%	37 7.9%	Total 2.539	19.0% .111
χ^2	52.683	p<0.001	45.898	p<0.001		.151
Exacta de Fisher		p<0.001		p<0.001		83.0% 17.0%

Concordancia

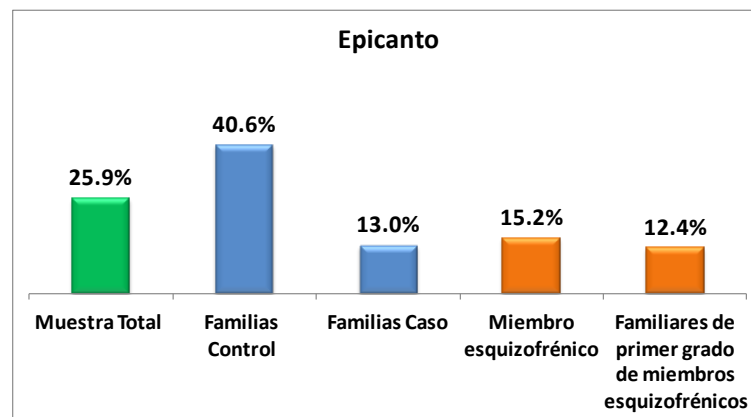
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	6.9%	No Aplica
Madre Hijos	5.6%	No Aplica
Hermanos	2.1%	No Aplica



Epicanto	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	148 59.4%	101 40.6%	148 59.4%	101 40.6%	Familiares sin Dx 191 87.6%	27 12.4%
Familias Caso	247 87.0%	37 13.0%	191 87.6%	27 12.4%	Probandos 56 84.8%	10 15.2%
Total	395 74.1%	138 25.9%	339 72.6%	128 27.4%	Total 247 87.0%	37 13.0%
χ^2	52.422	p<0.001	46.382	p<0.001	.342	.559
Exacta de Fisher		p<0.001		p<0.001		.537

Concordancia

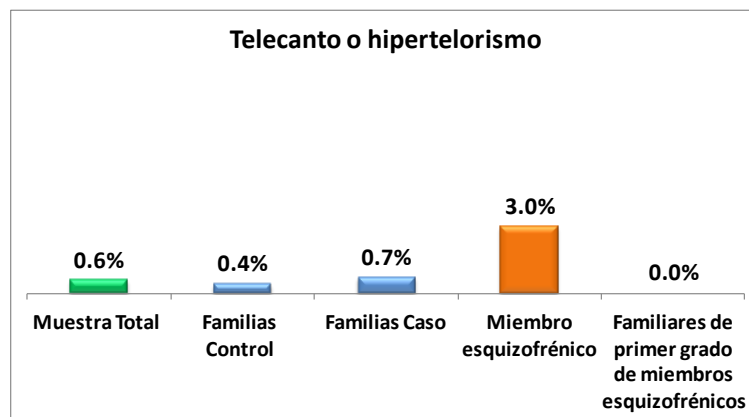
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	4.4%	17.3%
Madre Hijos	5.0%	24.4%
Hermanos	5.6%	25.4%



Telecanto o hipertelorismo	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	248 99.6%	1 0.4%	248 99.6%	1 0.4%	Familiares sin Dx 218 100.0%	0 0.0%
Familias Caso	282 99.3%	2 0.7%	218 100.0%	0 0.0%	Probandos 64 97.0%	2 3.0%
Total	530 99.4%	3 0.6%	466 99.8%	1 0.2%	Total 282 99.3%	2 0.7%
χ^2	.217	.641	.877	.349	6.653	.010
Exacta de Fisher		1.000		1.000		.053

Concordancia

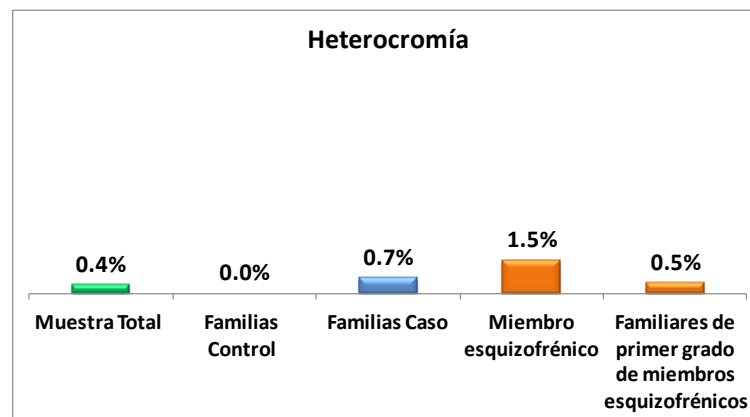
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Heterocromía	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	249 100.0%	0 0.0%	249 100.0%	0 0.0%	Familiares sin Dx 217 99.5%	1 0.5%
Familias Caso	282 99.3%	2 0.7%	217 99.5%	1 0.5%	Probandos 65 98.5%	1 1.5%
Total	531 99.6%	2 0.4%	466 99.8%	1 0.2%	Total 282 99.3%	2 0.7%
χ^2	1.760	.185	1.145	.285	.809	.369
Exacta de Fisher		.501		.467		.411

Concordancia

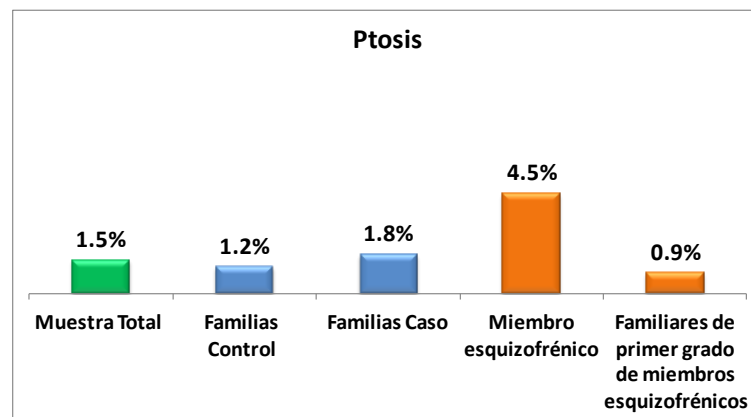
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Ptosis	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	246 98.8%	3 1.2%	246 98.8%	3 1.2%	Familiares sin Dx 216 99.1%	2 0.9%
Familias Caso	279 98.2%	5 1.8%	216 99.1%	2 0.9%	Probandos 63 95.5%	3 4.5%
Total	525 98.5%	8 1.5%	462 98.9%	5 1.1%	Total 279 98.2%	5 1.8%
χ^2	.277	.599	.091	.763	3.856	.050
Exacta de Fisher		0.729	1.000			0.084

Concordancia

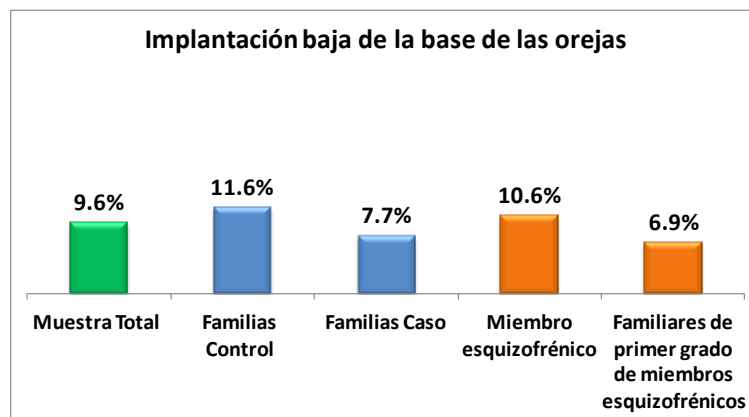
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	0.6%	0.6%
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Implantación baja de la base de las orejas	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	220 88.4%	29 11.6%	220 88.4%	29 11.6%	Familiares sin Dx 203 93.1%	15 6.9%
Familias Caso	262 92.3%	22 7.7%	203 93.1%	15 6.9%	Probandos 59 89.4%	7 10.6%
Total	482 90.4%	51 9.6%	423 90.6%	44 9.4%	Total 262 92.3%	22 7.7%
χ^2	2.332	.127	3.094	.079	.984	.321
Exacta de Fisher		.141		.083		.305

Concordancia

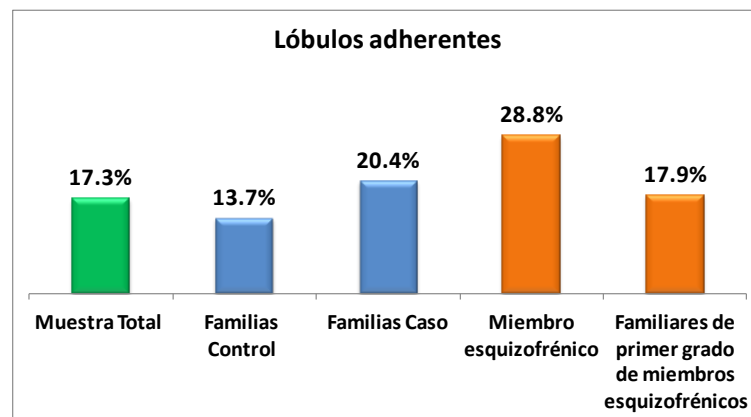
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	2.5%	0.8%
Madre Hijos	2.5%	3.9%
Hermanos	1.4%	2.8%



Lóbulos adherentes	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	215 86.3%	34 13.7%	215 86.3%	34 13.7%	Familiares sin Dx 179 82.1%	39 17.9%
Familias Caso	226 79.6%	58 20.4%	179 82.1%	39 17.9%	Probandos 47 71.2%	19 28.8%
Total	441 82.7%	92 17.3%	394 84.4%	73 15.6%	Total 226 79.6%	58 20.4%
χ^2						
Exacta de Fisher	4.255	.039	1.581	.209	3.702	.054

Concordancia

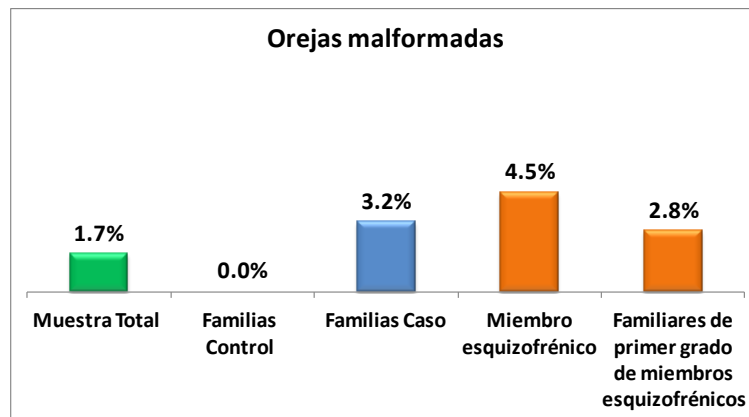
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	5.0%	0.8%
Madre Hijos	8.8%	3.1%
Hermanos	8.4%	4.2%



Orejas malformadas	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	249	0	249	0	Familiares sin Dx	212 6
	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%		97.2% 2.8%
Familias Caso	275	9	212	6	Probandos	63 3
	96.8%	3.2%	97.2%	2.8%		95.5% 4.5%
Total	524	9	461	6	Total	275 9
	98.3%	1.7%	98.7%	1.3%		96.8% 3.2%
χ^2	8.026	.005	6.942	.008		.531 .466
Exacta de Fisher		.004		.010		.438

Concordancia

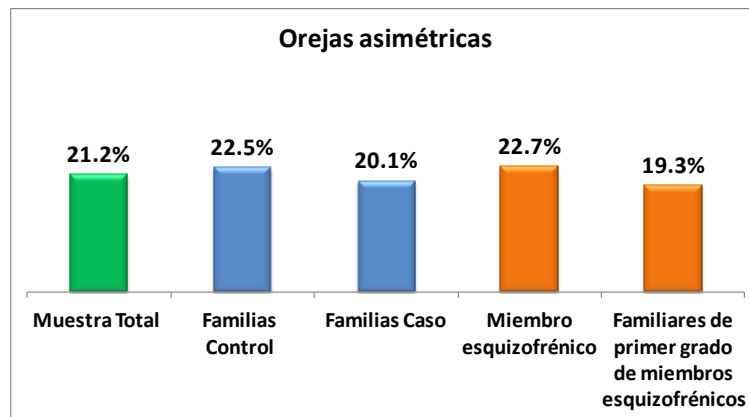
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	0.7%	No Aplica



Orejas asimétricas	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	193 77.5%	56 22.5%	193 77.5%	56 22.5%	Familiares sin Dx 176 80.7%	42 19.3%
Familias Caso	227 79.9%	57 20.1%	176 80.7%	42 19.3%	Probandos 51 77.3%	15 22.7%
Total	420 78.8%	113 21.2%	369 79.0%	98 21.0%	Total 227 79.9%	57 20.1%
χ^2	.465	.495	.729	.393	.378	.538
Exacta de Fisher		.525		.426		.599

Concordancia

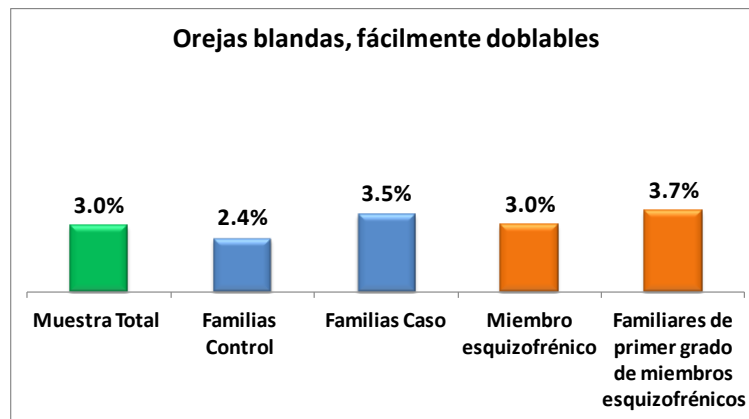
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	8.1%	8.7%
Madre Hijos	6.3%	10.2%
Hermanos	6.3%	5.6%



Orejas blandas, fácilmente doblables	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	243 97.6%	6 2.4%	243 97.6%	6 2.4%	Familiares sin Dx 210 96.3%	8 3.7%
Familias Caso	274 96.5%	10 3.5%	210 96.3%	8 3.7%	Probandos 64 97.0%	2 3.0%
Total	517 97.0%	16 3.0%	453 97.0%	14 3.0%	Total 274 96.5%	10 3.5%
χ^2	.563	.453	.635	.426	.061	.805
Exacta de Fisher		.612		.588		1.000

Concordancia

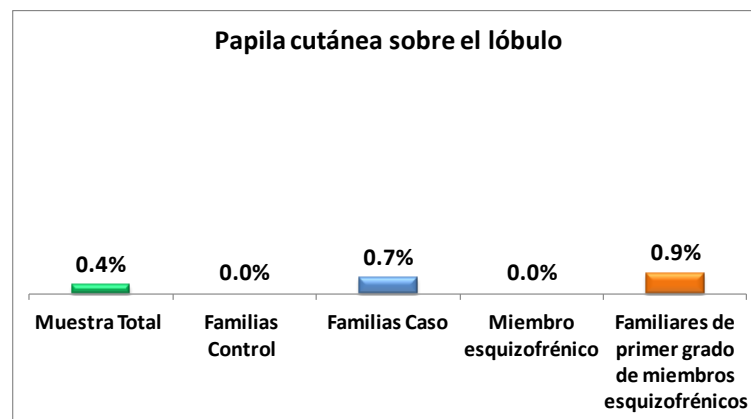
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	0.6%	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Papila cutánea sobre el lóbulo	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	249 100.0%	0 0.0%	249 100.0%	0 0.0%	Familiares sin Dx 216 99.1%	2 0.9%
Familias Caso	282 99.3%	2 0.7%	216 99.1%	2 0.9%	Probandos 66 100.0%	0 0.0%
Total	531 99.6%	2 0.4%	465 99.6%	2 0.4%	Total 282 99.3%	2 0.7%
χ^2	1.760	.185	2.294	.130		.610 .435
Exacta de Fisher		.501		.217		1.000

Concordancia

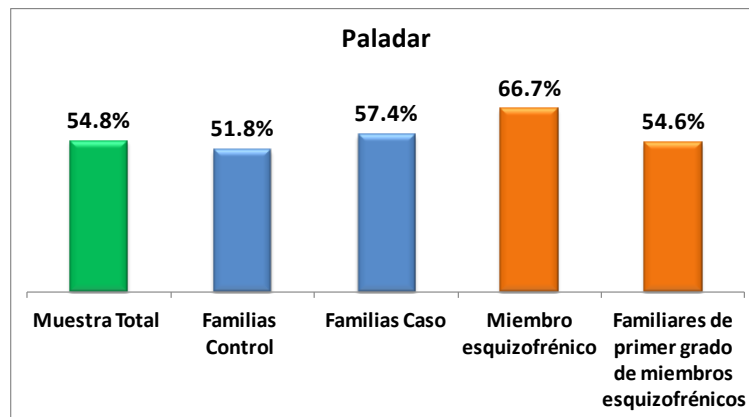
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Paladar alto/estrecho	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	120 48.2%	129 51.8%	120 48.2%	129 51.8%	Familiares sin Dx 99 45.4%	119 54.6%
Familias Caso	121 42.6%	163 57.4%	99 45.4%	119 54.6%	Probandos 22 33.3%	44 66.7%
Total	241 45.2%	292 54.8%	219 46.9%	248 53.1%	Total 121 42.6%	163 57.4%
χ^2	1.672	.196	.361	.548	3.023	.082
Exacta de Fisher		.222		.578		.090

Concordancia

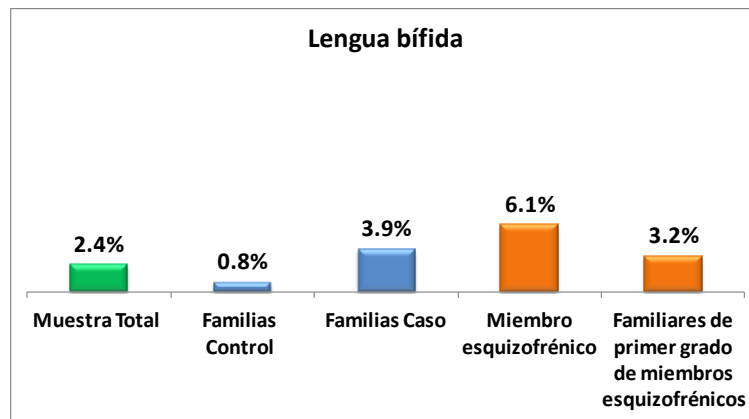
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	35.6%	27.6%
Madre Hijos	45.6%	32.3%
Hermanos	33.6%	36.6%



Lengua bífida	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	247 99.2%	2 0.8%	247 99.2%	2 0.8%	Familiares sin Dx 62	3.2% 4
Familias Caso	273 96.1%	11 3.9%	211 96.8%	7 3.2%	Probandos 273	6.1% 11
Total	520 97.6%	13 2.4%	458 98.1%	9 1.9%	Total	96.1% 3.9%
χ^2						1.105 .293
Exacta de Fisher	5.255	.022	3.565	.059		.288

Concordancia

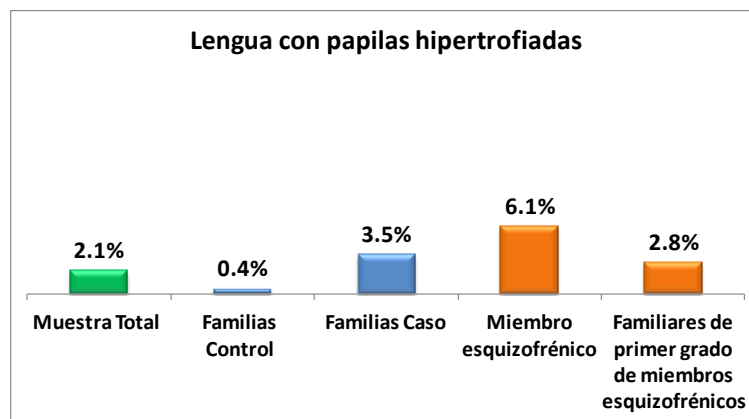
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	1.3%	No Aplica
Hermanos	0.7%	No Aplica



Lengua con papilas hipertrofiadas	Total de Familias		Total de Familias sin Probando			Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con		Sin	Con
Familias Control	248 99.6%	1 0.4%	248 99.6%	1 0.4%	Familiares sin Dx	212 97.2%	6 2.8%
Familias Caso	274 96.5%	10 3.5%	212 97.2%	6 2.8%	Probandos	62 93.9%	4 6.1%
Total	522 97.9%	11 2.1%	460 98.5%	7 1.5%	Total	274 96.5%	10 3.5%
χ^2	6.388	.011	4.350	.037		1.632	.201
Exacta de Fisher		.013		.054			.249

Concordancia

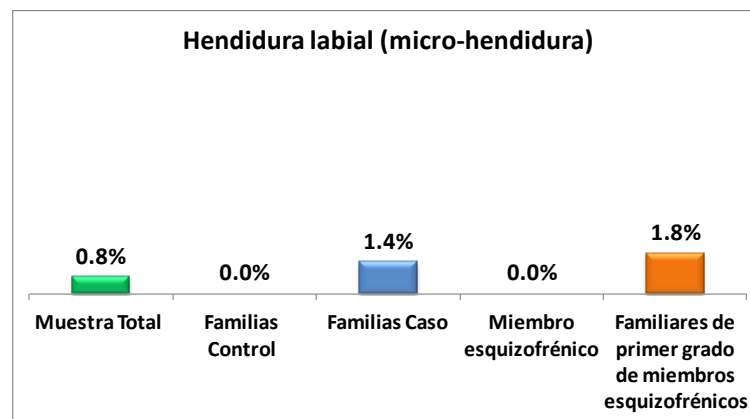
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	1.9%	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Hendidura labial (micro-hendidura)	Total de Familias		Total de Familias sin Probando			Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con		Sin	Con
Familias Control	249 100.0%	0 0.0%	249 100.0%	0 0.0%	Familiares sin Dx	214 98.2%	4 1.8%
Familias Caso	280 98.6%	4 1.4%	214 98.2%	4 1.8%	Probandos	66 100.0%	0 0.0%
Total	529 99.2%	4 0.8%	463 99.1%	4 0.9%	Total	280 98.6%	4 1.4%
χ^2							
Exacta de Fisher	3.534	.060	4.608	.032		1.228	.268

Concordancia

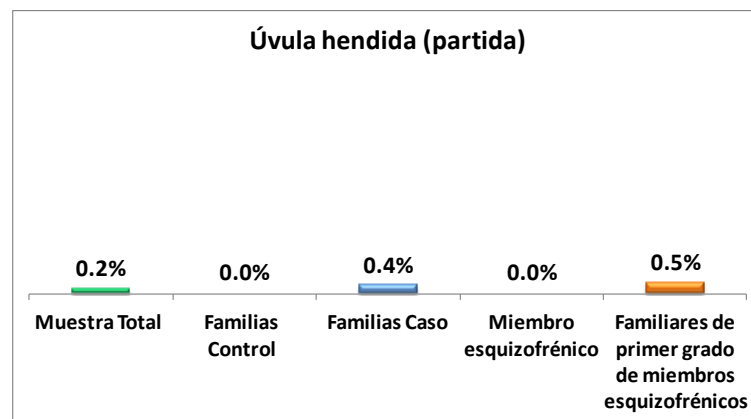
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	0.6%	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Úvula hendida (partida)	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	249 100.0%	0 0.0%	249 100.0%	0 0.0%	Familiares sin Dx 217 99.5%	1 0.5%
Familias Caso	283 99.6%	1 0.4%	217 99.5%	1 0.5%	Probandos 66 100.0%	0 0.0%
Total	532 99.8%	1 0.2%	466 99.8%	1 0.2%	Total 283 99.6%	1 0.4%
χ^2	.878	.349	1.145	.285		.304 .581
Exacta de Fisher		1.000		.467		1.000

Concordancia

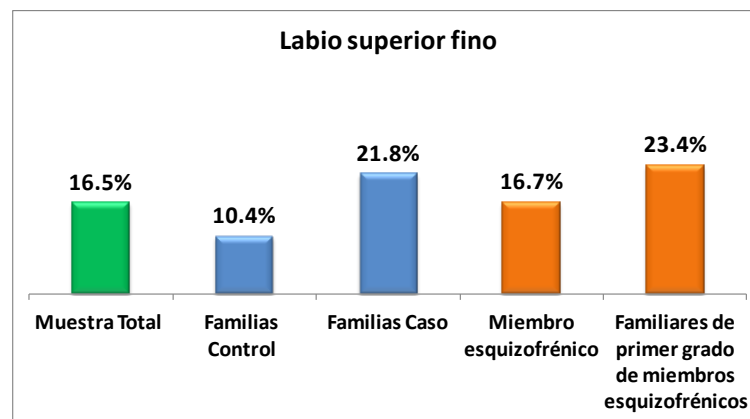
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Labio superior fino	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	223 89.6%	26 10.4%	223 89.6%	26 10.4%	Familiares sin Dx 223 89.6%	26 10.4%
Familias Caso	222 78.2%	62 21.8%	167 76.6%	51 23.4%	Probandos 222 78.2%	62 21.8%
Total	445 83.5%	88 16.5%	390 83.5%	77 16.5%	Total 445 83.5%	88 16.5%
χ^2	12.485	p<0.001	14.162	p<0.001	12.485	p<0.001
Exacta de Fisher		p<0.001		p<0.001		p<0.001

Concordancia

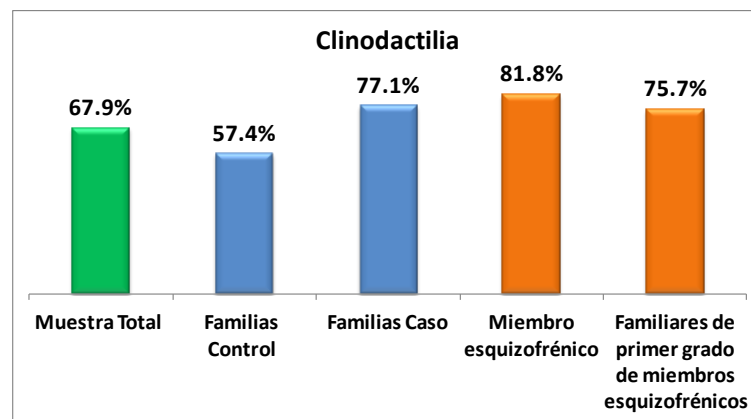
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	8.8%	2.4%
Madre Hijos	5.6%	1.6%
Hermanos	0.7%	1.4%



Clinodactilia	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	106 42.6%	143 57.4%	106 42.6%	143 57.4%	Familiares sin Dx 53 24.3%	165 75.7%
Familias Caso	65 22.9%	219 77.1%	53 24.3%	165 75.7%	Probandos 12 18.2%	54 81.8%
Total	171 32.1%	362 67.9%	159 34.0%	308 66.0%	Total 65 22.9%	219 77.1%
χ^2	23.590	p<0.001	17.256	p<0.001	1.079	.299
Exacta de Fisher		p<0.001		p<0.001		.322

Concordancia

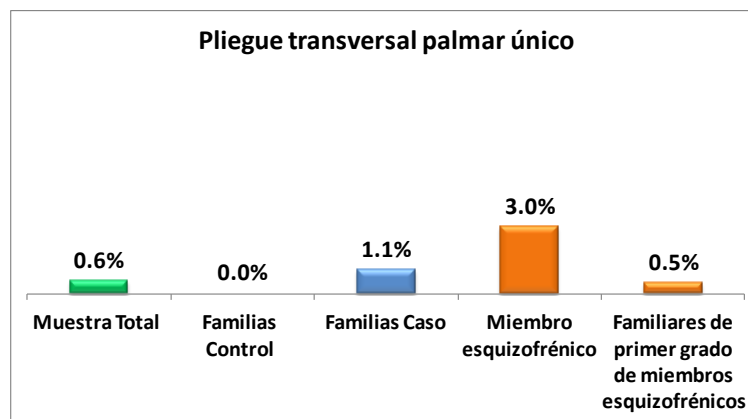
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	56.9%	34.6%
Madre Hijos	66.9%	39.4%
Hermanos	58.7%	40.8%



Pliegue transversal palmar único	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	249 100.0%	0 0.0%	249 100.0%	0 0.0%	Familiares sin Dx 217 99.5%	1 0.5%
Familias Caso	281 98.9%	3 1.1%	217 99.5%	1 0.5%	Probandos 64 97.0%	2 3.0%
Total	530 99.4%	3 0.6%	466 99.8%	1 0.2%	Total 281 98.9%	3 1.1%
χ^2	2.645	.104	1.145	.285	3.205	.073
Exacta de Fisher		.252		.467		.136

Concordancia

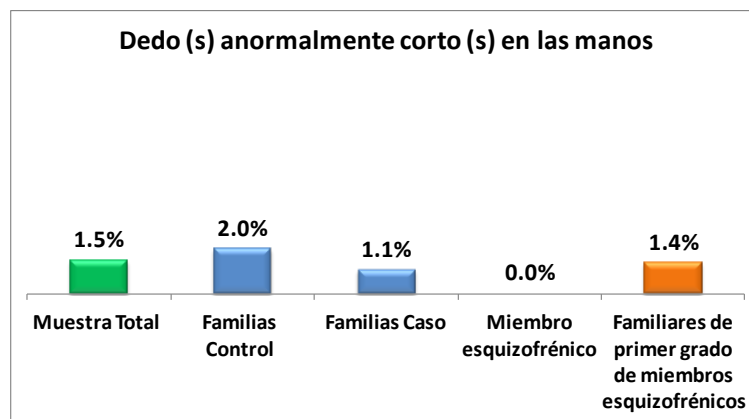
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Dedo (s) anormalmente corto (s)	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	244 98.0%	5 2.0%	244 98.0%	5 2.0%	Familiares sin Dx 215 98.6%	3 1.4%
Familias Caso	281 98.9%	3 1.1%	215 98.6%	3 1.4%	Probandos 66 100.0%	0 0.0%
Total	525 98.5%	8 1.5%	459 98.3%	8 1.7%	Total 281 98.9%	3 1.1%
χ^2	.813	.367	.276	.600	.918	.338
Exacta de Fisher		.483		.729		1.000

Concordancia

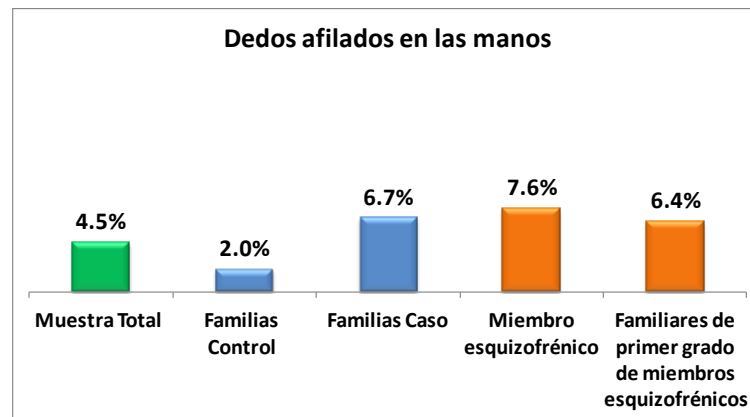
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Dedos afilados	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	244 98.0%	5 2.0%	244 98.0%	5 2.0%	Familiares sin Dx 204 93.6%	14 6.4%
Familias Caso	265 93.3%	19 6.7%	204 93.6%	14 6.4%	Probandos 61 92.4%	5 7.6%
Total	509 95.5%	24 4.5%	448 95.9%	19 4.1%	Total 265 93.3%	19 6.7%
χ^2	6.764	.009	5.802	.016	.108	.742
Exacta de Fisher		.011		.019		.779

Concordancia

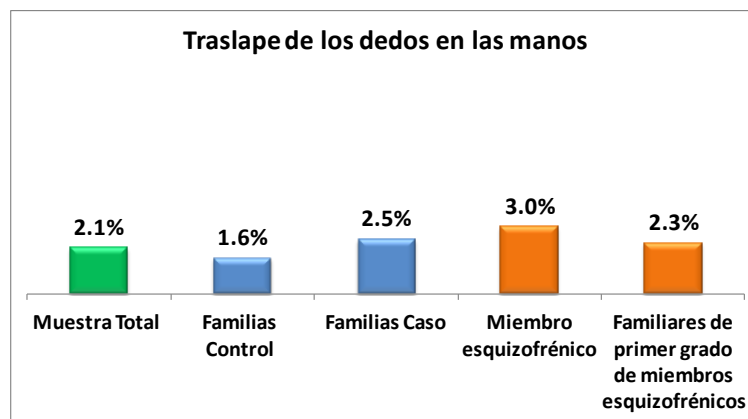
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	1.4%	No Aplica



Traslape de los dedos en las manos	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	245 98.4%	4 1.6%	245 98.4%	4 1.6%	Familiares sin Dx 213 97.7%	5 2.3%
Familias Caso	277 97.5%	7 2.5%	213 97.7%	5 2.3%	Probandos 64 97.0%	2 3.0%
Total	522 97.9%	11 2.1%	458 98.1%	9 1.9%	Total 277 97.5%	7 2.5%
χ^2	.484	.487	.290	.590	.114	.735
Exacta de Fisher		.554		.740		.666

Concordancia

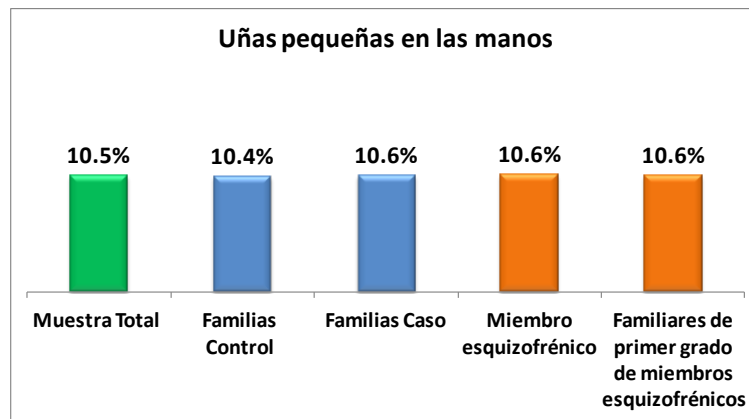
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



Uñas pequeñas en las manos	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	223 89.6%	26 10.4%	223 89.6%	26 10.4%	Familiares sin Dx 195 89.4%	23 10.6%
Familias Caso	254 89.4%	30 10.6%	195 89.4%	23 10.6%	Probandos 59 89.4%	7 10.6%
Total	477 89.5%	56 10.5%	418 89.5%	49 10.5%	Total 254 89.4%	30 10.6%
χ^2	.002	.964	.001	.969	p<0.001	.990
Exacta de Fisher		1.000		1.000		1.000

Concordancia

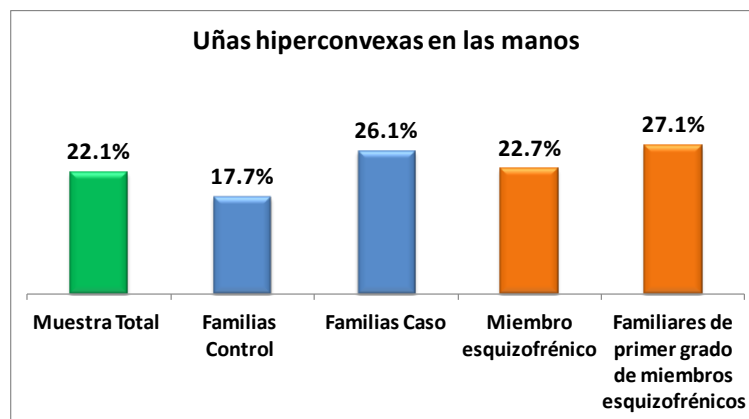
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	1.3%	0.8%
Madre Hijos	2.5%	2.4%
Hermanos	0.7%	2.8%



Uñas hiperconvexas en las manos	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	205 82.3%	44 17.7%	205 82.3%	44 17.7%	Familiares sin Dx 159 72.9%	59 27.1%
Familias Caso	210 73.9%	74 26.1%	159 72.9%	59 27.1%	Probandos 51 77.3%	15 22.7%
Total	415 77.9%	118 22.1%	364 77.9%	103 22.1%	Total 210 73.9%	74 26.1%
χ^2	5.412	.020	5.966	.015	.495	.482
Exacta de Fisher		.022		.019		.526

Concordancia

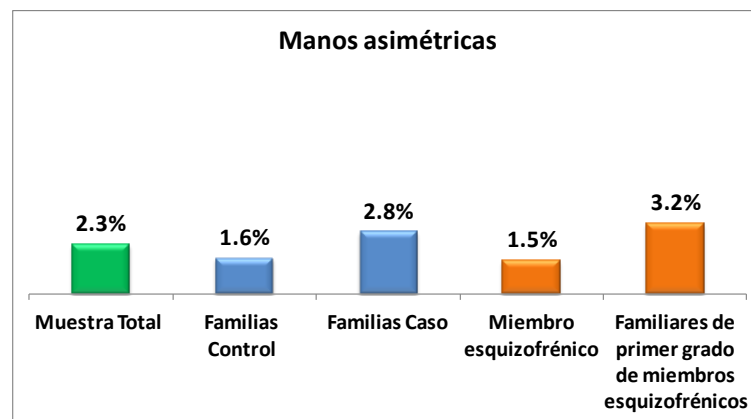
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	11.3%	5.5%
Madre Hijos	11.3%	5.5%
Hermanos	9.1%	9.9%



Manos asimétricas	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	245 98.4%	4 1.6%	245 98.4%	4 1.6%	Familiares sin Dx 211 96.8%	7 3.2%
Familias Caso	276 97.2%	8 2.8%	211 96.8%	7 3.2%	Probandos 65 98.5%	1 1.5%
Total	521 97.7%	12 2.3%	456 97.6%	11 2.4%	Total 276 97.2%	8 2.8%
χ^2	.883	.347	1.301	.254	.532	.466
Exacta de Fisher		.395		.361		.686

Concordancia

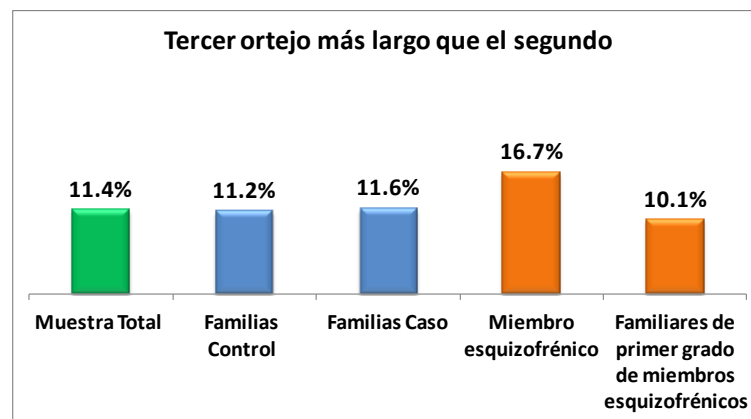
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	0.8%
Hermanos	0.7%	No Aplica



Tercer ordejo más largo que el segundo	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	221 88.8%	28 11.2%	221 88.8%	28 11.2%	Familiares sin Dx 196 89.9%	22 10.1%
Familias Caso	251 88.4%	33 11.6%	196 89.9%	22 10.1%	Probandos 55 83.3%	11 16.7%
Total	472 88.6%	61 11.4%	417 89.3%	50 10.7%	Total 251 88.4%	33 11.6%
χ^2	.018	.892	.162	.688	2.133	.144
Exacta de Fisher		p<0.001		.765		.186

Concordancia

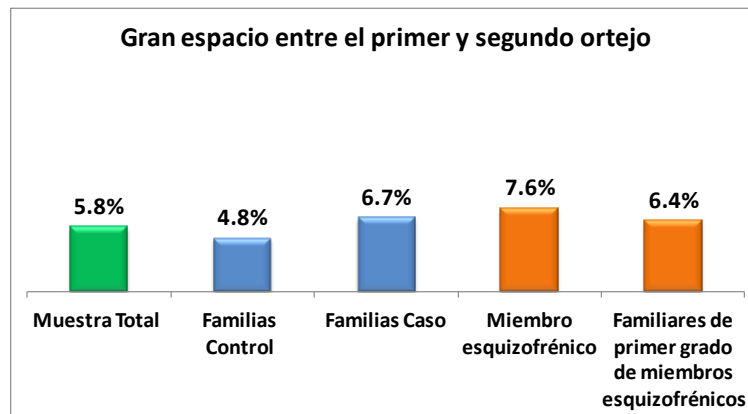
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	1.9%	No Aplica
Madre Hijos	3.1%	2.4%
Hermanos	2.1%	1.4%



Gran espacio entre el primer y segundo ortejo	Total de Familias		Total de Familias sin Probando			Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con		Sin	Con
Familias Control	237 95.2%	12 4.8%	237 95.2%	12 4.8%	Familiares sin Dx	204 93.6%	14 6.4%
Familias Caso	265 93.3%	19 6.7%	204 93.6%	14 6.4%	Probandos	61 92.4%	5 7.6%
Total	502 94.2%	31 5.8%	441 94.4%	26 5.6%	Total	265 93.3%	19 6.7%
χ^2							
Exacta de Fisher	.848	.357	.568	.451		.108	.742

Concordancia

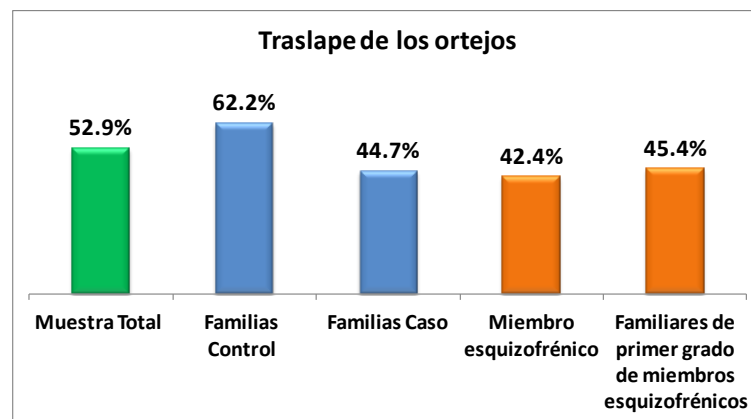
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	0.6%	No Aplica
Madre Hijos	0.6%	1.6%
Hermanos	3.5%	1.4%



Traslape de los ortejos	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	94 37.8%	155 62.2%	94 37.8%	155 62.2%	Familiares sin Dx 119 54.6%	99 45.4%
Familias Caso	157 55.3%	127 44.7%	119 54.6%	99 45.4%	Probandos 38 57.6%	28 42.4%
Total	251 47.1%	282 52.9%	213 45.6%	254 54.4%	Total 157 55.3%	127 44.7%
χ^2	16.365	p<0.001	13.281	p<0.001	.183	.669
Exacta de Fisher		p<0.001		p<0.001		.778

Concordancia

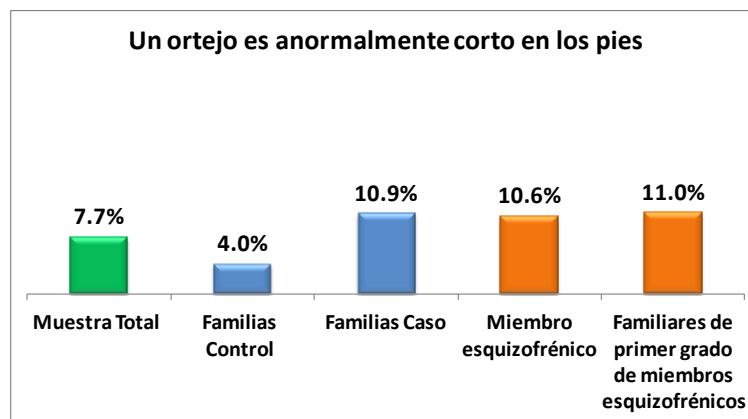
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	30.6%	43.3%
Madre Hijos	25.6%	39.4%
Hermanos	21.0%	56.3%



Un ortejo es anormalmente corto	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	239 96.0%	10 4.0%	239 96.0%	10 4.0%	Familiares sin Dx 194 89.0%	24 11.0%
Familias Caso	253 89.1%	31 10.9%	194 89.0%	24 11.0%	Probandos 59 89.4%	7 10.6%
Total	492 92.3%	41 7.7%	433 92.7%	34 7.3%	Total 253 89.1%	31 10.9%
χ^2	8.895	.003	8.421	.004	.008	.927
Exacta de Fisher		.003		.004		p<0.001

Concordancia

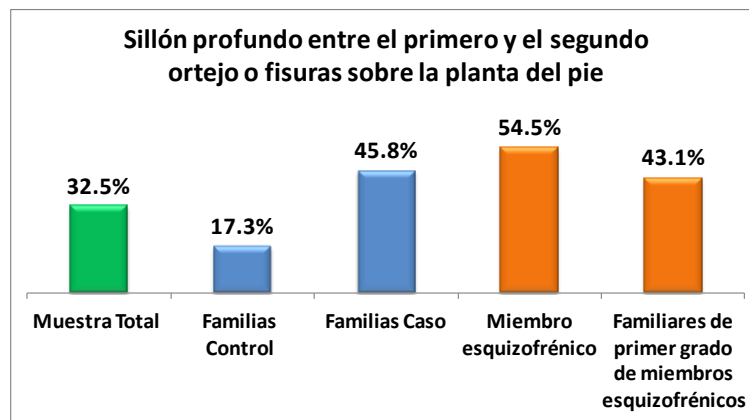
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	2.5%	No Aplica
Madre Hijos	0.6%	0.8%
Hermanos	2.8%	No Aplica



Sillón profundo entre el primero y el segundo ortejo o fisuras sobre la planta del pie	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	206 82.7%	43 17.3%	206 82.7%	43 17.3%	Familiares sin Dx 56.9%	94 43.1%
Familias Caso	154 54.2%	130 45.8%	124 56.9%	94 43.1%	Probandos 45.5%	36 54.5%
Total	360 67.5%	173 32.5%	330 70.7%	137 29.3%	Total 54.2%	130 45.8%
χ^2	49.176	p<0.001	37.468	p<0.001	2.665	.103
Exacta de Fisher		p<0.001		p<0.001		.121

Concordancia

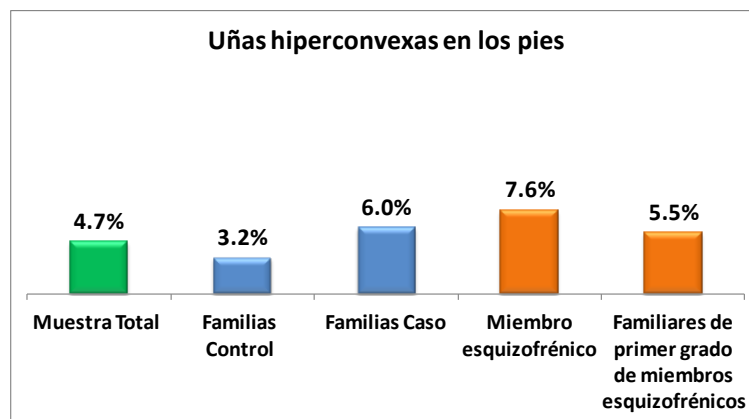
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	20.0%	1.6%
Madre Hijos	23.8%	7.1%
Hermanos	25.9%	7.0%



Uñas hiperconvexas en los pies	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	241 96.8%	8 3.2%	241 96.8%	8 3.2%	Familiares sin Dx 206 94.5%	12 5.5%
Familias Caso	267 94.0%	17 6.0%	206 94.5%	12 5.5%	Probandos 61 92.4%	5 7.6%
Total	508 95.3%	25 4.7%	447 95.7%	20 4.3%	Total 267 94.0%	17 6.0%
χ^2						
Exacta de Fisher	2.282	.131	1.489	.222	.386	.534

Concordancia

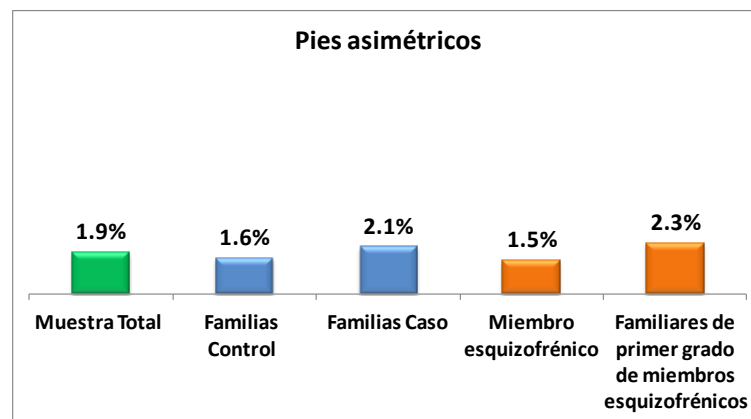
Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	1.9%	0.8%
Madre Hijos	1.3%	0.8%
Hermanos	1.4%	No Aplica



Pies asimétricos	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	245 98.4%	4 1.6%	245 98.4%	4 1.6%	Familiares sin Dx 213 97.7%	5 2.3%
Familias Caso	278 97.9%	6 2.1%	213 97.7%	5 2.3%	Probandos 65 98.5%	1 1.5%
Total	523 98.1%	10 1.9%	458 98.1%	9 1.9%	Total 278 97.9%	6 2.1%
χ^2	.185	.667	.290	.590	.148	.700
Exacta de Fisher		.757		.740		1.000

Concordancia

Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	No Aplica	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica



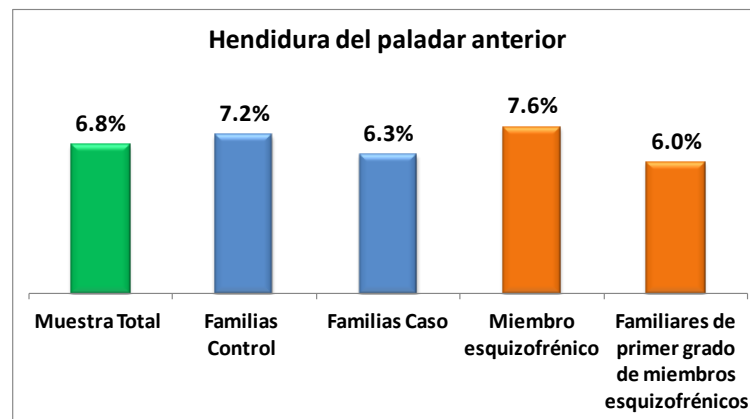
**ANEXO E
PALADAR**

Hendidura del paladar anterior

Hendidura del paladar anterior	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	231 92.8%	18 7.2%	231 92.8%	18 7.2%	Familiares sin Dx 205 94.0%	13 6.0%
Familias Caso	266 93.7%	18 6.3%	205 94.0%	13 6.0%	Probandos 61 92.4%	5 7.6%
Total	497 93.2%	36 6.8%	436 93.4%	31 6.6%	Total 266 93.7%	18 6.3%
χ^2	.167	.683	.300	.584	.222	.638
Exacta de Fisher		.731		.710		.577

Concordancia

Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	1.6%
Madre Hijos	1.3%	0.8%
Hermanos	No Aplica	1.4%

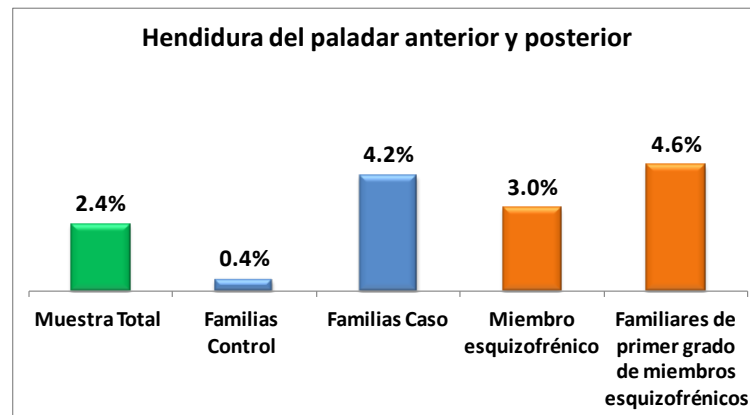


Hendidura del paladar anterior y posterior

Hendidura del paladar anterior y posterior	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	248 99.6%	1 0.4%	248 99.6%	1 0.4%	Familiares sin Dx 208 95.4%	10 4.6%
Familias Caso	272 95.8%	12 4.2%	208 95.4%	10 4.6%	Probandos 64 97.0%	2 3.0%
Total	520 97.6%	13 2.4%	456 97.6%	11 2.4%	Total 272 95.8%	12 4.2%
χ^2	8.152	.004	8.854	.003	.303	.582
Exacta de Fisher		.004		.004		.739

Concordancia

Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	No Aplica	No Aplica
Madre Hijos	0.6%	No Aplica
Hermanos	No Aplica	No Aplica

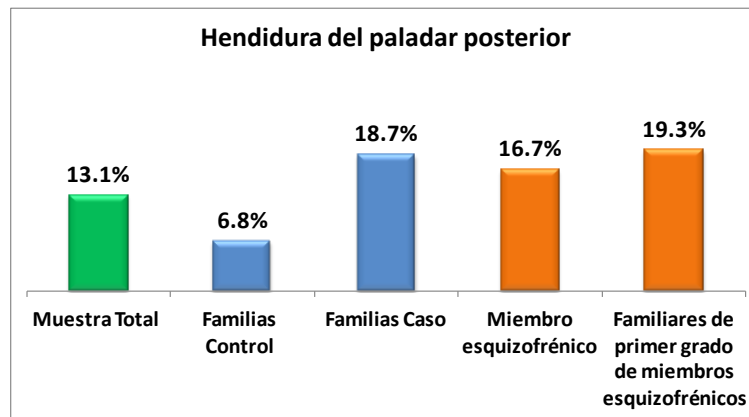


Hendidura del paladar posterior

Hendidura del paladar posterior	Total de Familias		Total de Familias sin Probando		Dentro de Familias Caso	
	Sin	Con	Sin	Con	Sin	Con
Familias Control	232 93.2%	17 6.8%	232 93.2%	17 6.8%	Familiares sin Dx 176 80.7%	42 19.3%
Familias Caso	231 81.3%	53 18.7%	176 80.7%	42 19.3%	Probandos 55 83.3%	11 16.7%
Total	463 86.9%	70 13.1%	408 87.4%	59 12.6%	Total 231 81.3%	53 18.7%
χ^2	16.288	p<0.001	16.293	p<0.001		.226
Exacta de Fisher		p<0.001		p<0.001		.721

Concordancia

Diada	Familias Caso	Familias Control
Padre Hijos	8.8%	0.8%
Madre Hijos	4.4%	No Aplica
Hermanos	3.5%	No Aplica



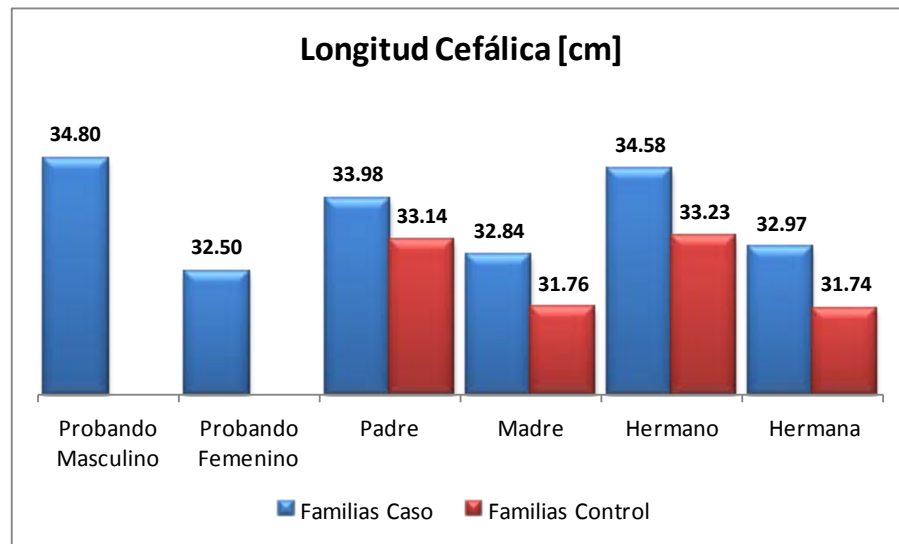
ANEXO F

**MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE JUDITH HALL
RESULTADOS POR MEDIDA**

Longitud Cefálica.

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	34.8	2.0
Probando Femenino				17	32.5	1.0
Padre	61	33.1	1.6	62	34.0	1.8
Madre	61	31.8	1.4	62	32.8	1.6
Hermano	53	33.2	1.6	39	34.6	1.7
Hermana	74	31.7	1.4	59	33.0	1.4

Grupo	F(1,523)=204.75,p<0.001
Sexo	F(1,523)=293.73,p<0.001
Parentesco	F(2,523)=3.68,p=0.228
Grupo x Sexo	F(1,523)=0.13,p=0.822
Grupo x Parentesco	F(1,523)=3.11,p=0.264
Sexo x Parentesco	F(2,523)=5.68,p=0.103
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.94,p=0.540

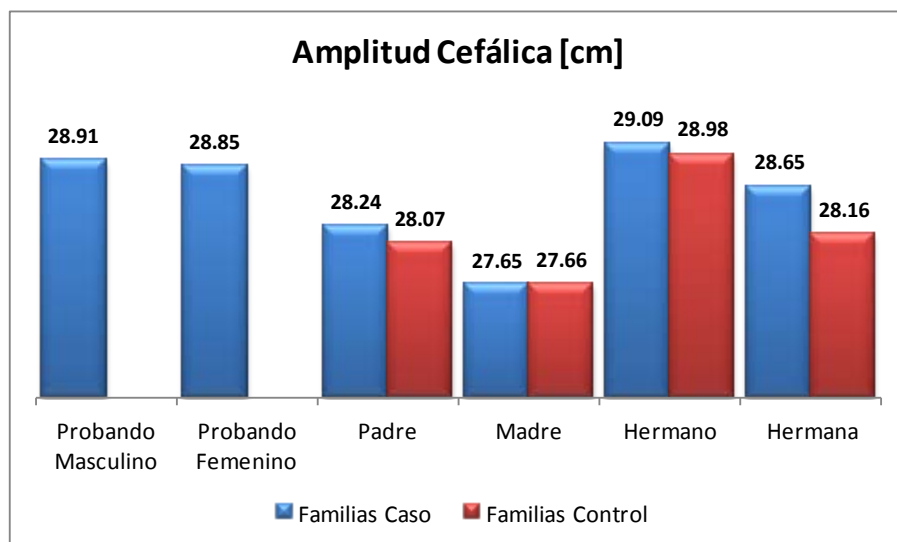


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	53.1	F(1,121)=17.5, p<0.001
Familias Control	47.6	
Muestra Total	61.2	

Amplitud Cefálica

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	28.9	1.6
Probando Femenino				17	28.9	1.3
Padre	61	28.1	1.2	62	28.2	1.6
Madre	61	27.7	1.2	62	27.6	1.4
Hermano	53	29.0	1.4	39	29.1	1.5
Hermana	74	28.2	1.3	59	28.7	1.3

Grupo	F(1,523)=9.47,p=0.025
Sexo	F(1,523)=33.22,p<0.001
Parentesco	F(2,523)=41.99,p<0.001
Grupo x Sexo	F(1,523)=1.21,p=0.422
Grupo x Parentesco	F(1,523)=1.58,p=0.359
Sexo x Parentesco	F(2,523)=1.41,p=0.472
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=2.31,p=0.267

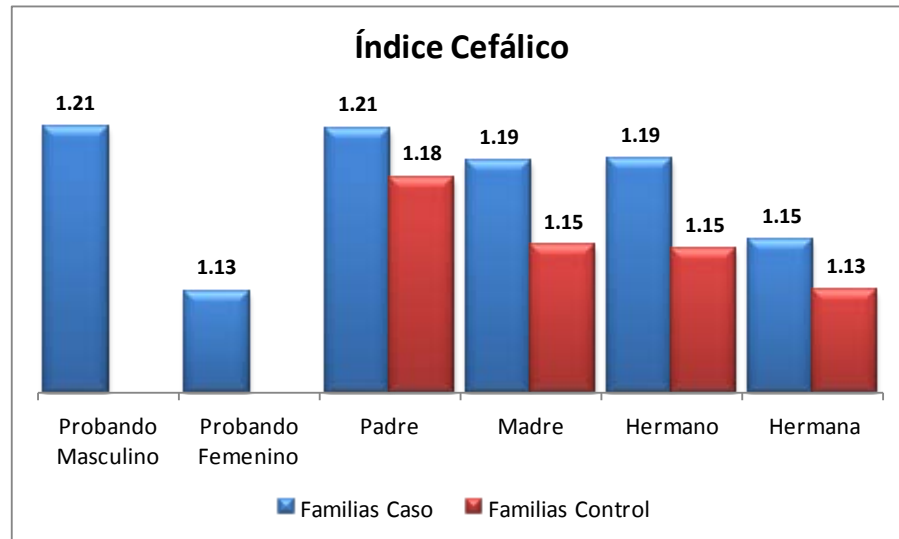


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	39.9	F(1,121)=7.98, p=0.006
Familias Control	66.6	
Muestra Total	50.4	

Índice Cefálico

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	1.21	0.08
Probando Femenino				17	1.13	0.05
Padre	1.18	0.06		62	1.21	0.07
Madre	1.15	0.05		62	1.19	0.06
Hermano	1.15	0.06		39	1.19	0.07
Hermana	1.13	0.05		59	1.15	0.05

Grupo	F(1,523)=0.15,p<0.001
Sexo	F(1,523)=0.14,p<0.001
Parentesco	F(2,523)=0.04,p<0.001
Grupo x Sexo	F(1,523)=0.00,p=0.377
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.00,p=0.959
Sexo x Parentesco	F(2,523)=0.01,p=0.021
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.01,p=0.115

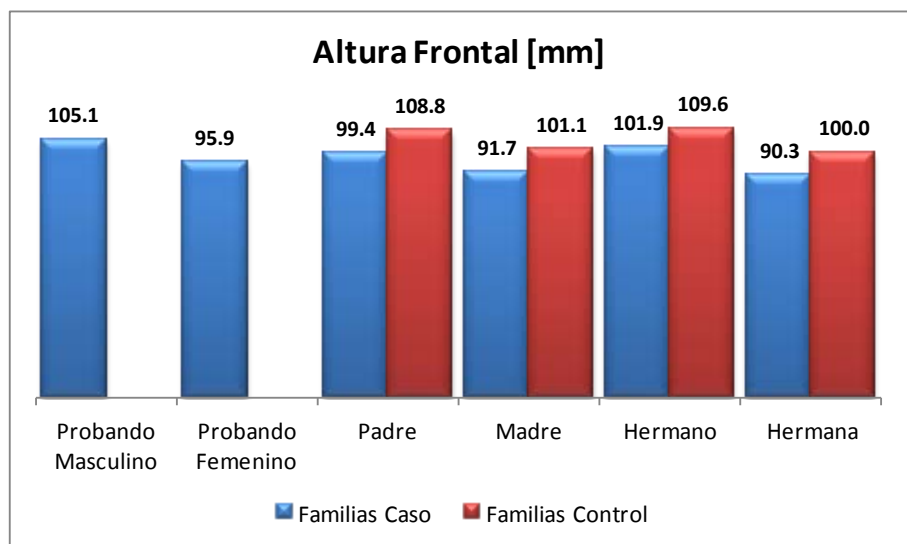


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	33.0	F(1,121)=4.49, p=0.036
Familias Control	34.5	
Muestra Total	39.0	

Altura Frontal

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	105.1	8.7
Probando Femenino				17	95.9	10.1
Padre	61	108.8	9.0	62	99.4	11.0
Madre	61	101.1	9.8	62	91.7	10.9
Hermano	53	109.6	8.1	39	101.9	10.2
Hermana	74	100.0	7.2	59	90.3	8.7

Grupo	F(1,523)=7671.55,p<0.001
Sexo	F(1,523)=12034.80,p<0.001
Parentesco	F(2,523)=559.69,p=0.002
Grupo x Sexo	F(1,523)=11.87,p=0.712
Grupo x Parentesco	F(1,523)=9.88,p=0.737
Sexo x Parentesco	F(2,523)=111.78,p=0.279
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=25.08,p=0.592

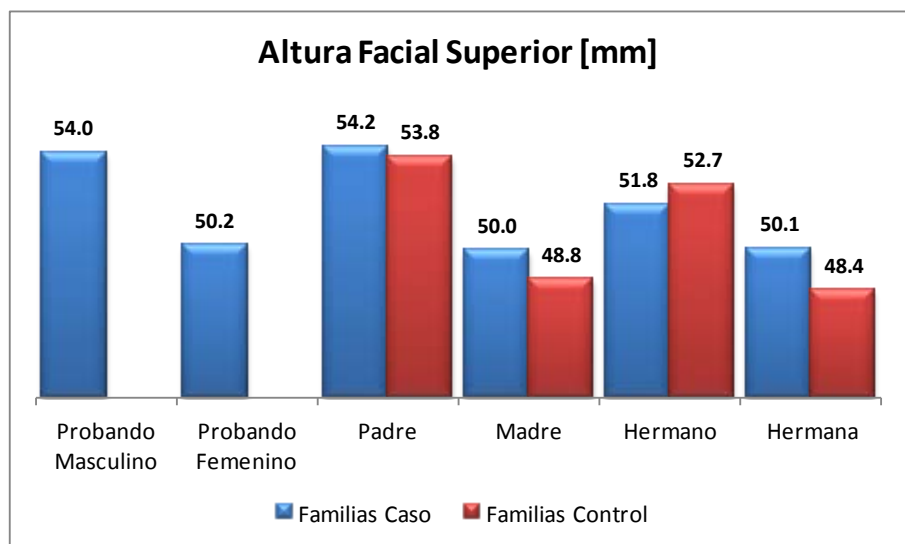


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	53.7	F(1,121)=3.19, p=0.077
Familias Control	48.1	
Muestra Total	56.0	

Altura Facial Superior

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	54.0	4.2
Probando Femenino				17	50.2	4.6
Padre	61	53.8	3.9	62	54.2	4.1
Madre	61	48.8	3.7	62	50.0	3.5
Hermano	53	52.7	3.6	39	51.8	4.0
Hermana	74	48.4	3.6	59	50.1	3.6

Grupo	F(1,523)=165.28,p=0.001
Sexo	F(1,523)=2173.73,p<0.001
Parentesco	F(2,523)=46.78,p=0.040
Grupo x Sexo	F(1,523)=58.72,p=0.044
Grupo x Parentesco	F(1,523)=1.35,p=0.760
Sexo x Parentesco	F(2,523)=34.86,p=0.091
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=22.04,p=0.217

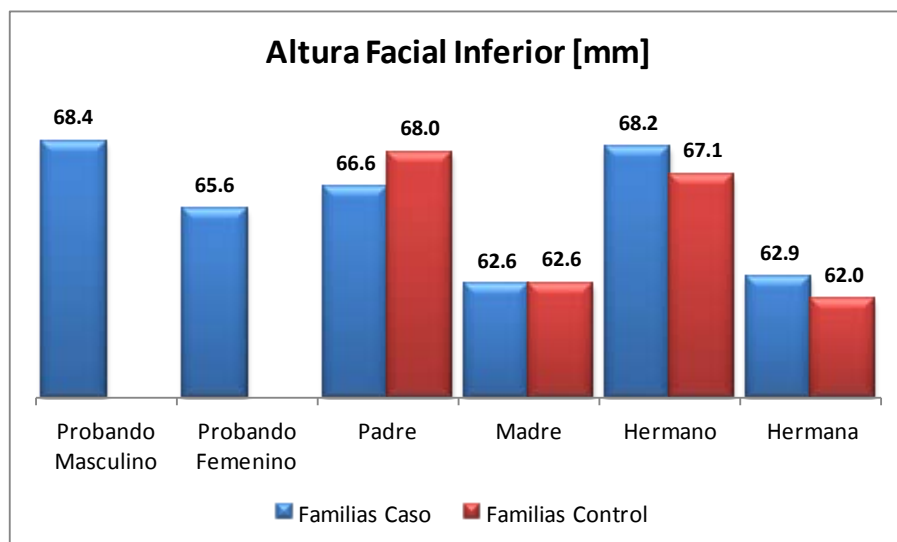


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	62.2	F(1,121)=2.66, p=0.105
Familias Control	41.3	
Muestra Total	53.3	

Altura Facial Inferior

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	68.4	6.1
Probando Femenino				17	65.6	5.8
Padre	68.0	4.8		62	66.6	68.0
Madre	62.6	4.8		62	62.6	62.6
Hermano	67.1	5.3		39	68.2	67.1
Hermana	62.0	4.7		59	62.9	62.0

Grupo	F(1,523)=63.78,p=0.109
Sexo	F(1,523)=3119.75,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=64.17,p=0.076
Grupo x Sexo	F(1,523)=40.95,p=0.199
Grupo x Parentesco	F(1,523)=76.25,p=0.080
Sexo x Parentesco	F(2,523)=18.34,p=0.478
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=17.70,p=0.398

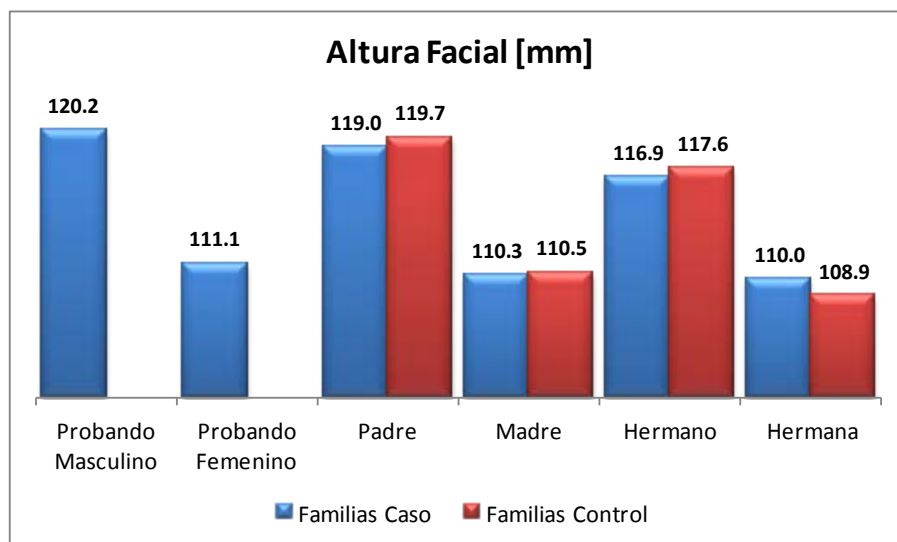


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	37.1	F(1,121)=6.11, p=0.015
Familias Control	38.6	
Muestra Total	35.8	

Altura Facial

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	120.2	7.5
Probando Femenino				17	111.1	8.2
Padre	119.7	6.2		62	119.0	5.0
Madre	110.5	5.2		62	110.3	6.0
Hermano	117.6	5.5		39	116.9	7.0
Hermana	108.9	5.7		59	110.0	5.8

Grupo	F(1,523)=107.45,p=0.086
Sexo	F(1,523)=10231.32,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=178.86,p=0.008
Grupo x Sexo	F(1,523)=23.94,p=0.417
Grupo x Parentesco	F(1,523)=17.83,p=0.483
Sexo x Parentesco	F(2,523)=23.21,p=0.527
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=11.22,p=0.578

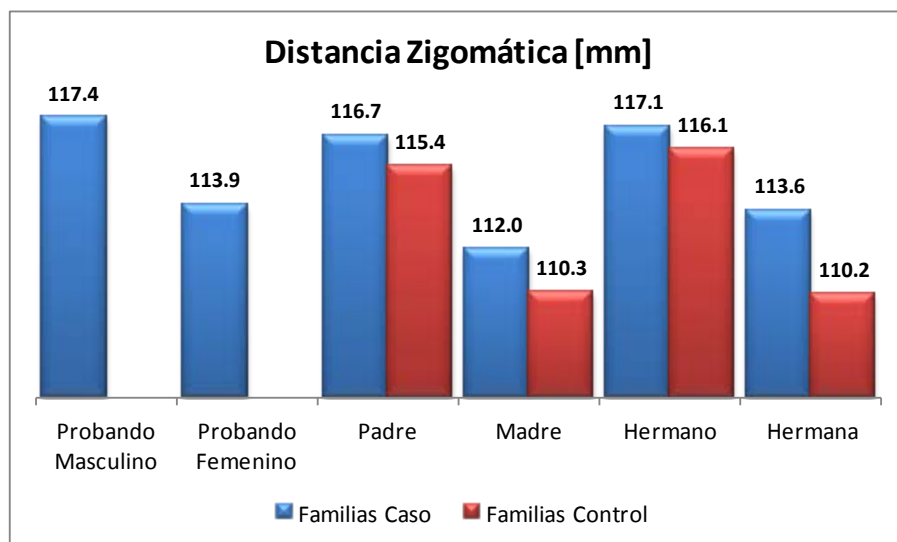


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	73.0	F(1,121)=4.38, p=0.039
Familias Control	73.8	
Muestra Total	72.3	

Distancia Zigomática

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	117.4	6.1
Probando Femenino				17	113.9	5.6
Padre	115.4	5.4		62	116.7	115.4
Madre	110.3	6.5		62	112.0	110.3
Hermano	116.1	7.1		39	117.1	116.1
Hermana	110.2	5.6		59	113.6	110.2

Grupo	F(1,523)=676.75,p=0.000
Sexo	F(1,523)=2979.29,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=29.73,p=0.420
Grupo x Sexo	F(1,523)=80.23,p=0.126
Grupo x Parentesco	F(1,523)=17.13,p=0.480
Sexo x Parentesco	F(2,523)=2.11,p=0.940
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=27.54,p=0.370

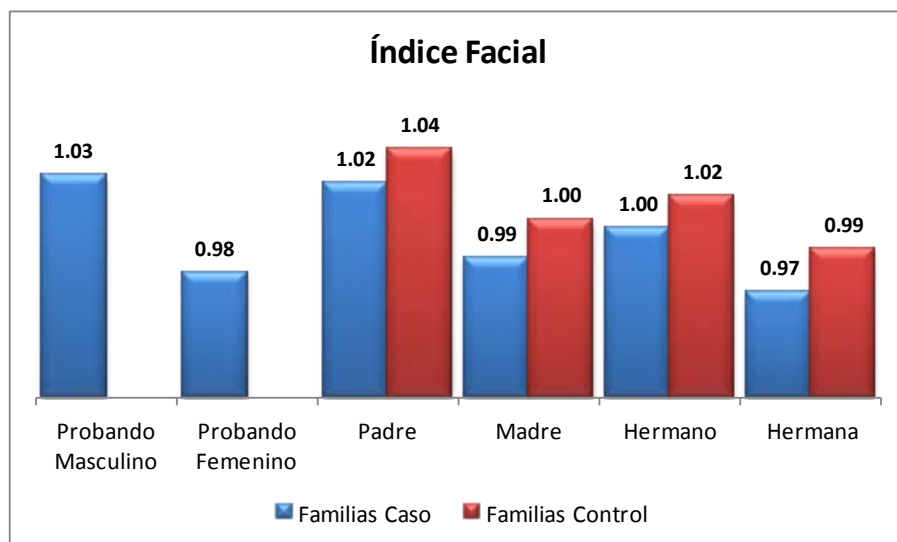


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	45.1	F(1,121)=5.21, p=0.024
Familias Control	58.6	
Muestra Total	55.4	

Índice Facial

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	1.03	0.07
Probando Femenino				17	0.98	0.10
Padre	61	1.04	0.05	62	1.02	0.06
Madre	61	1.00	0.06	62	0.99	0.06
Hermano	53	1.02	0.07	39	1.00	0.06
Hermana	74	0.99	0.07	59	0.97	0.06

Grupo	F(1,523)=0.02,p=0.025
Sexo	F(1,523)=0.16,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=0.02,p=0.005
Grupo x Sexo	F(1,523)=0.00,p=0.539
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.00,p=0.964
Sexo x Parentesco	F(2,523)=0.00,p=0.687
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.00,p=0.895

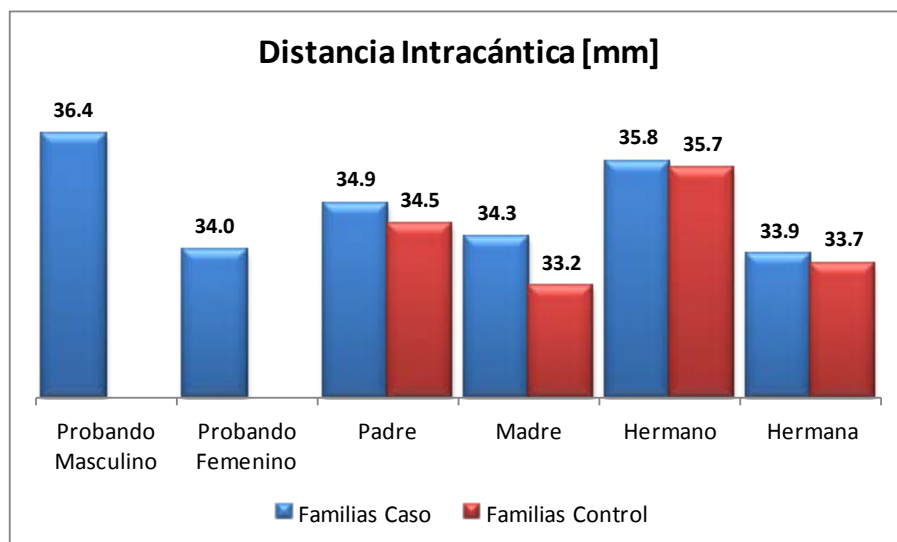


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	63.8	F(1,121)=0.08, p=0.783
Familias Control	58.7	
Muestra Total	61.1	

Distancia Intracántica

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	36.37	2.83
Probando Femenino				17	34.00	2.81
Padre	61	34.52	2.98	62	34.94	3.04
Madre	61	33.25	2.62	62	34.26	2.85
Hermano	53	35.66	2.87	39	35.81	3.04
Hermana	74	33.73	2.06	59	33.90	2.48

Grupo	F(1,523)=55.62,p=0.007
Sexo	F(1,523)=315.28,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=26.53,p=0.030
Grupo x Sexo	F(1,523)=0.56,p=0.784
Grupo x Parentesco	F(1,523)=9.72,p=0.256
Sexo x Parentesco	F(2,523)=18.79,p=0.083
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=2.33,p=0.578

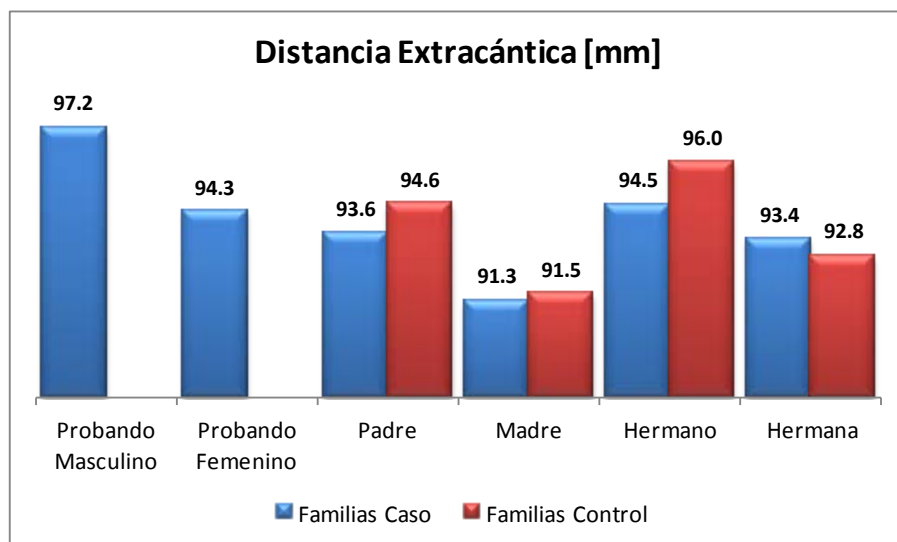


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	42.4	F(1,121)=0.27, p=0.603
Familias Control	35.3	
Muestra Total	39.8	

Distancia Extracántica

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	97.16	4.94
Probando Femenino				17	94.29	3.74
Padre	61	94.56	5.35	62	93.58	5.45
Madre	61	91.51	3.96	62	91.28	4.98
Hermano	53	95.98	4.96	39	94.54	5.64
Hermana	74	92.80	4.79	59	93.37	4.22

Grupo	F(1,523)=4.51,p=0.664
Sexo	F(1,523)=949.77,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=293.68,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=41.24,p=0.189
Grupo x Parentesco	F(1,523)=1.89,p=0.778
Sexo x Parentesco	F(2,523)=8.60,p=0.697
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=11.39,p=0.490

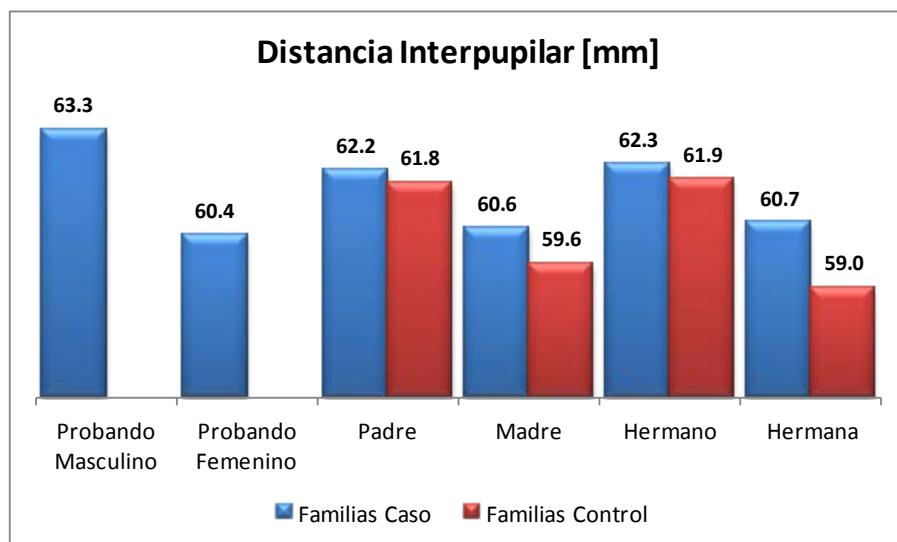


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	50.0	F(1,121)=1.74, p=0.190
Familias Control	62.0	
Muestra Total	54.1	

Distancia Interpupilar

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	63.28	3.90
Probando Femenino				17	60.41	2.85
Padre	61	61.84	3.39	62	62.16	4.00
Madre	61	59.64	3.48	62	60.58	3.17
Hermano	53	61.92	4.34	39	62.33	3.75
Hermana	74	58.99	3.23	59	60.73	3.02

Grupo	F(1,523)=174.13,p=0.000
Sexo	F(1,523)=664.79,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=6.98,p=0.576
Grupo x Sexo	F(1,523)=19.94,p=0.210
Grupo x Parentesco	F(1,523)=7.18,p=0.451
Sexo x Parentesco	F(2,523)=10.56,p=0.434
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=3.73,p=0.587

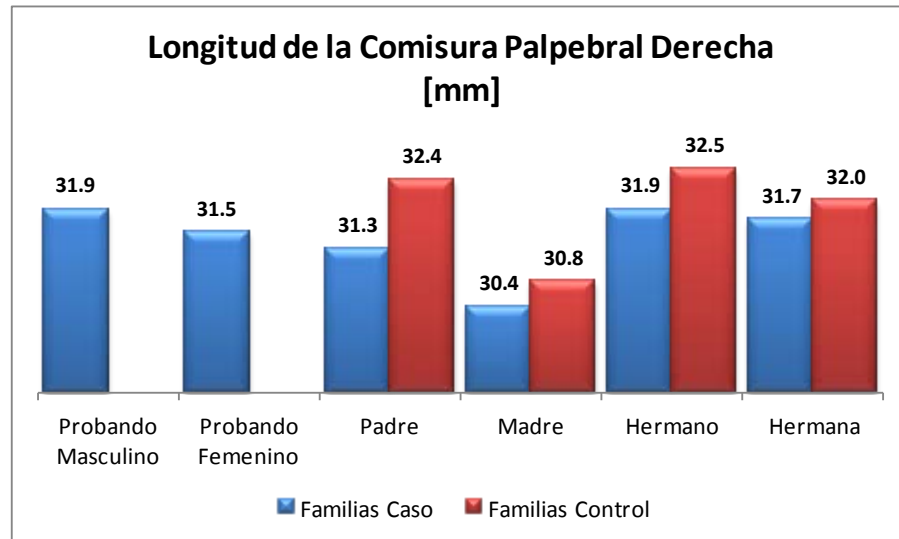


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	56.5	F(1,121)=5.95, p=0.016
Familias Control	51.8	
Muestra Total	56.6	

Longitud de la Comisura Palpebral Derecha

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	31.91	2.55
Probando Femenino				17	31.53	2.43
Padre	61	32.38	2.59	62	31.27	2.70
Madre	61	30.75	1.78	62	30.35	2.86
Hermano	53	32.55	1.95	39	31.91	2.49
Hermana	74	32.04	2.15	59	31.74	2.08

Grupo	F(1,523)=39.04,p=0.009
Sexo	F(1,523)=76.27,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=50.29,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=8.93,p=0.208
Grupo x Parentesco	F(1,523)=2.18,p=0.534
Sexo x Parentesco	F(2,523)=13.03,p=0.099
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.98,p=0.677

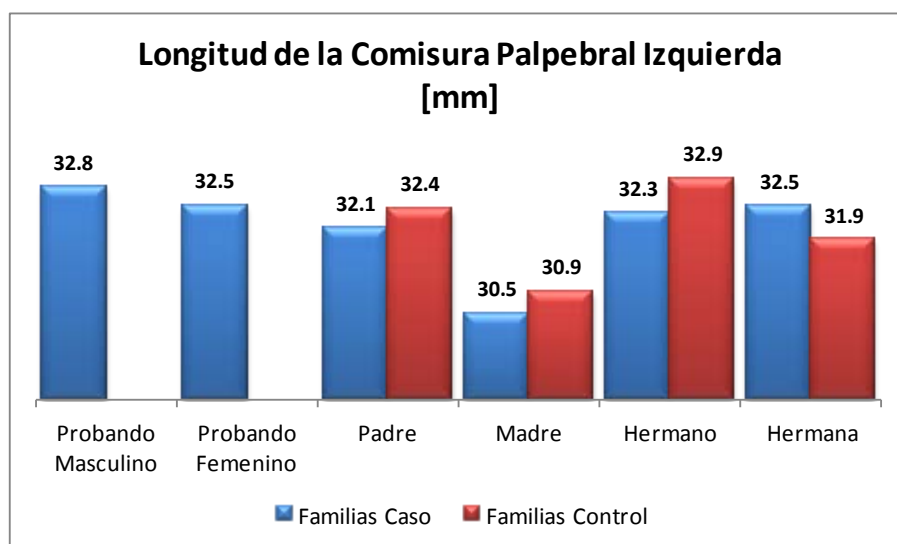


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	32.5	F(1,121)=0.90, p=0.345
Familias Control	29.9	
Muestra Total	32.8	

Longitud de la Comisura Palpebral Izquierda

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	32.79	2.29
Probando Femenino				17	32.47	2.10
Padre	61	32.41	2.57	62	32.06	2.60
Madre	61	30.93	2.03	62	30.53	2.64
Hermano	53	32.94	2.25	39	32.33	2.30
Hermana	74	31.85	2.43	59	32.46	2.05

Grupo	F(1,523)=0.01,p=0.968
Sexo	F(1,523)=126.83,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=62.63,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=11.35,p=0.155
Grupo x Parentesco	F(1,523)=5.67,p=0.314
Sexo x Parentesco	F(2,523)=14.93,p=0.070
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=11.58,p=0.151

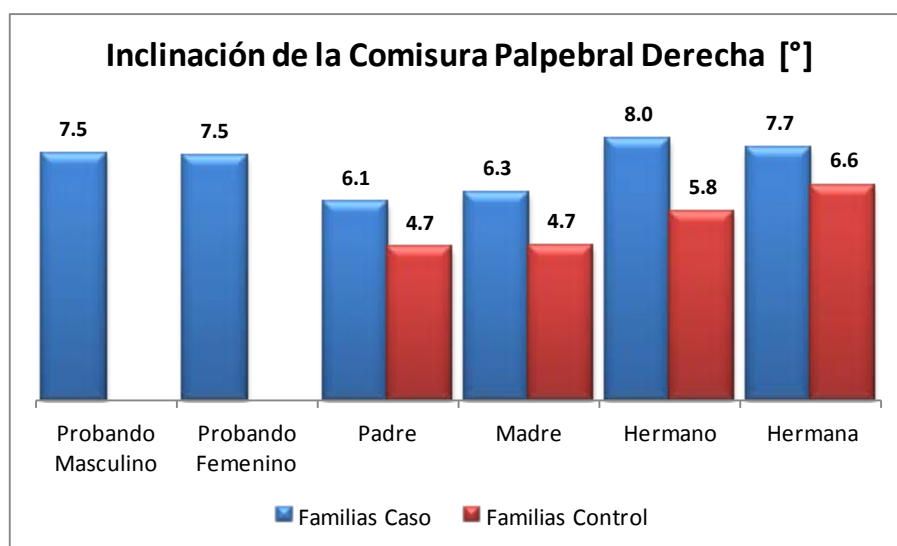


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	32.4	F(1,121)=0.53, p=0.468
Familias Control	35.1	
Muestra Total	32.9	

Inclinación de la Comisura Palpebral Derecha

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	7.53	2.62
Probando Femenino				17	7.47	2.35
Padre	61	4.67	2.96	62	6.05	2.97
Madre	61	4.73	2.76	62	6.34	2.90
Hermano	53	5.77	2.92	39	7.99	3.32
Hermana	74	6.58	3.63	59	7.71	3.33

Grupo	F(1,523)=321.54,p=0.000
Sexo	F(1,523)=10.62,p=0.287
Parentesco	F(2,523)=153.21,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=5.13,p=0.460
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.40,p=0.836
Sexo x Parentesco	F(2,523)=0.34,p=0.964
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=12.30,p=0.252

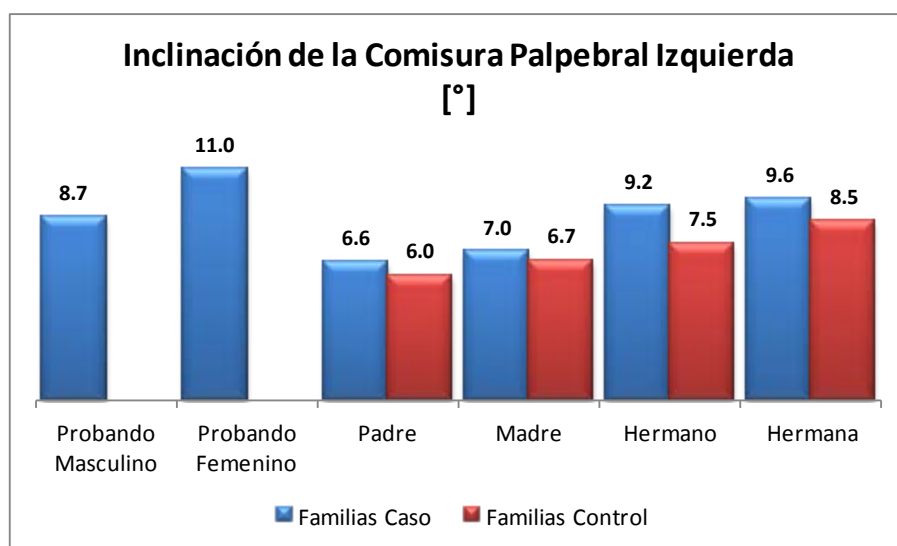


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	38.6	F(1,121)=6.75, p=0.011
Familias Control	72.7	
Muestra Total	59.8	

Inclinación de la Comisura Palpebral Izquierda

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	8.71	3.44
Probando Femenino				17	11.00	3.34
Padre	61	5.95	2.81	62	6.57	3.22
Madre	61	6.67	3.68	62	7.05	2.92
Hermano	53	7.45	3.04	39	9.22	3.77
Hermana	74	8.53	4.10	59	9.58	3.21

Grupo	F(1,523)=147.50,p=0.000
Sexo	F(1,523)=95.14,p=0.004
Parentesco	F(2,523)=317.63,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=0.11,p=0.922
Grupo x Parentesco	F(1,523)=21.00,p=0.176
Sexo x Parentesco	F(2,523)=17.71,p=0.214
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=1.59,p=0.709

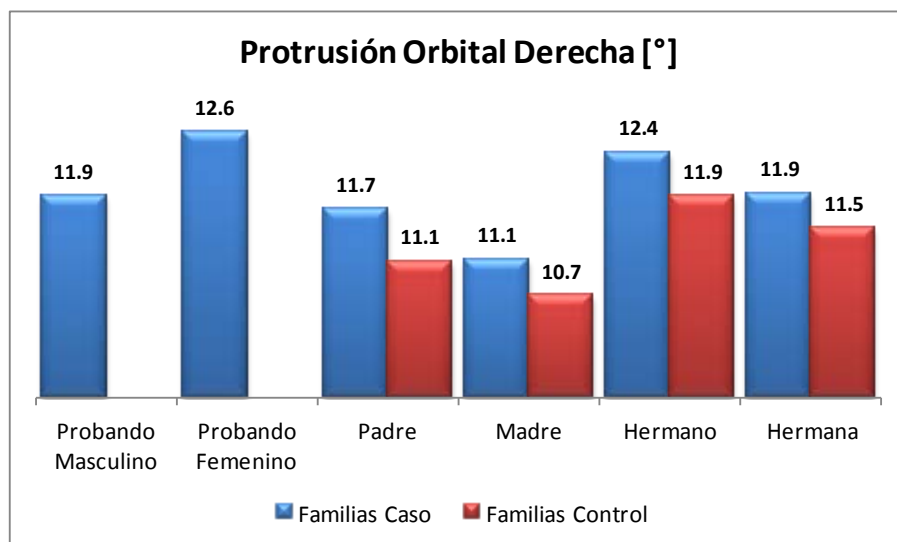


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	43.7	F(1,121)=7.95, p=0.006
Familias Control	61.6	
Muestra Total	55.8	

Protrusión Orbital Derecha

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	11.89	2.19
Probando Femenino				17	12.65	2.29
Padre	61	11.11	1.63	62	11.73	2.51
Madre	61	10.70	1.83	62	11.14	3.44
Hermano	53	11.89	1.80	39	12.41	1.79
Hermana	74	11.51	1.78	59	11.92	2.11

Grupo	F(1,523)=35.59,p=0.007
Sexo	F(1,523)=13.04,p=0.102
Parentesco	F(2,523)=34.98,p=0.001
Grupo x Sexo	F(1,523)=0.19,p=0.843
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.18,p=0.848
Sexo x Parentesco	F(2,523)=8.67,p=0.169
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.04,p=0.929

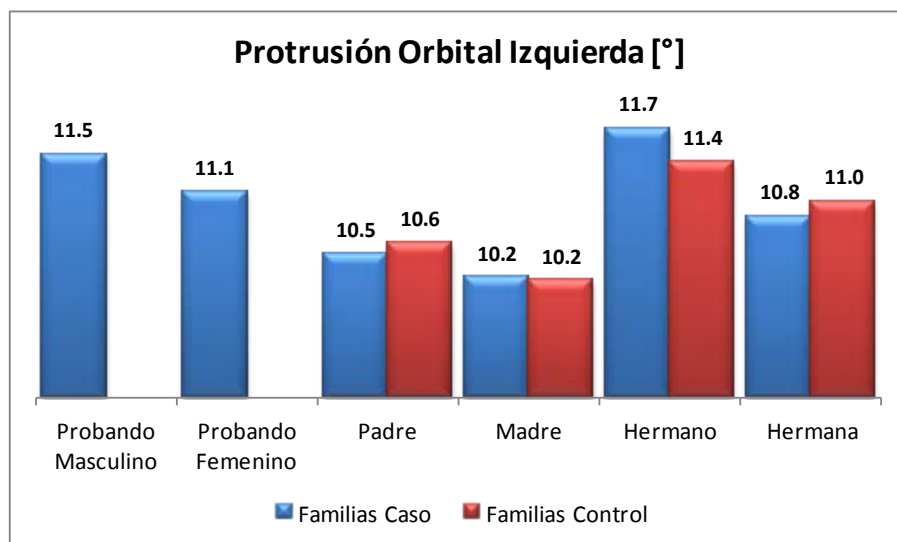


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	25.7	F(1,121)=0.64, p=0.425
Familias Control	23.8	
Muestra Total	26.1	

Protrusión Orbital Izquierda

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	11.48	1.98
Probando Femenino				17	11.09	1.73
Padre	61	10.57	1.55	62	10.46	2.18
Madre	61	10.18	1.87	62	10.22	2.93
Hermano	53	11.40	1.63	39	11.74	1.63
Hermana	74	11.00	1.54	59	10.85	1.83

Grupo	F(1,523)=0.93,p=0.622
Sexo	F(1,523)=24.67,p=0.011
Parentesco	F(2,523)=50.57,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=0.30,p=0.780
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.26,p=0.793
Sexo x Parentesco	F(2,523)=1.43,p=0.687
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=3.03,p=0.373

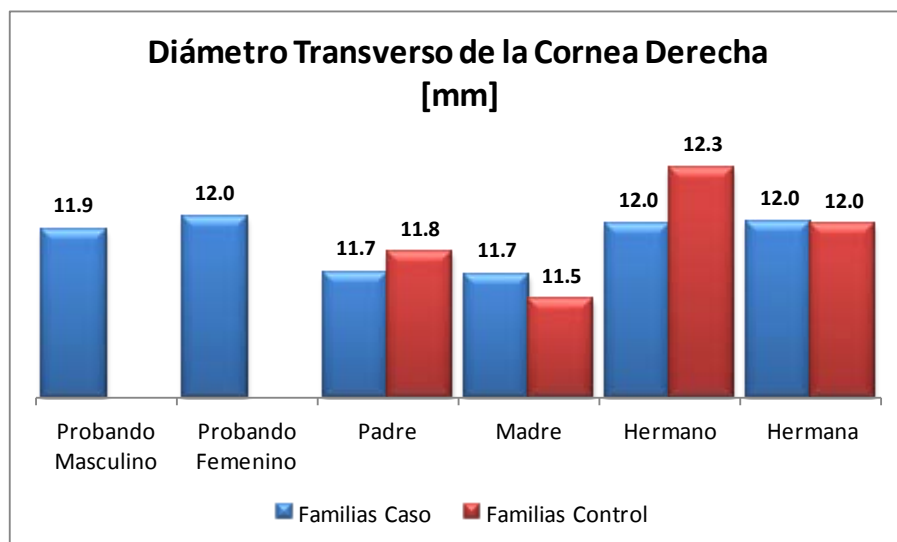


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	26.1	F(1,121)=0.04, p=0.840
Familias Control	27.5	
Muestra Total	26.5	

Diámetro Transverso de la Cornea Derecha

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	11.93	1.47
Probando Femenino				17	12.00	1.22
Padre	61	11.80	0.93	62	11.69	1.12
Madre	61	11.54	0.85	62	11.69	0.90
Hermano	53	12.27	0.84	39	11.96	0.83
Hermana	74	11.96	0.87	59	11.97	0.98

Grupo	F(1,523)=0.24,p=0.624
Sexo	F(1,523)=1.68,p=0.192
Parentesco	F(2,523)=8.05,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=2.67,p=0.100
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.77,p=0.375
Sexo x Parentesco	F(2,523)=0.03,p=0.974
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.04,p=0.844

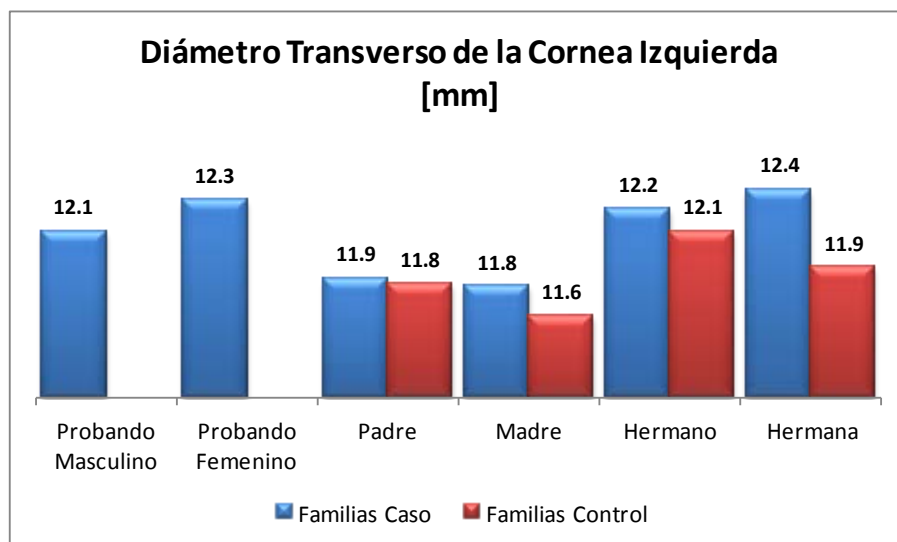


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	25.4	F(1,121)=2.51, p=0.116
Familias Control	41.1	
Muestra Total	31.6	

Diámetro Transverso de la Cornea Izquierda

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	12.12	0.95
Probando Femenino				17	12.29	0.77
Padre	61	11.83	0.97	62	11.86	1.07
Madre	61	11.65	0.79	62	11.81	0.85
Hermano	53	12.12	0.99	39	12.24	0.91
Hermana	74	11.92	0.87	59	12.36	0.82

Grupo	F(1,523)=5.30,p=0.012
Sexo	F(1,523)=0.28,p=0.559
Parentesco	F(2,523)=8.19,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=2.12,p=0.110
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.99,p=0.274
Sexo x Parentesco	F(2,523)=0.17,p=0.817
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.25,p=0.583

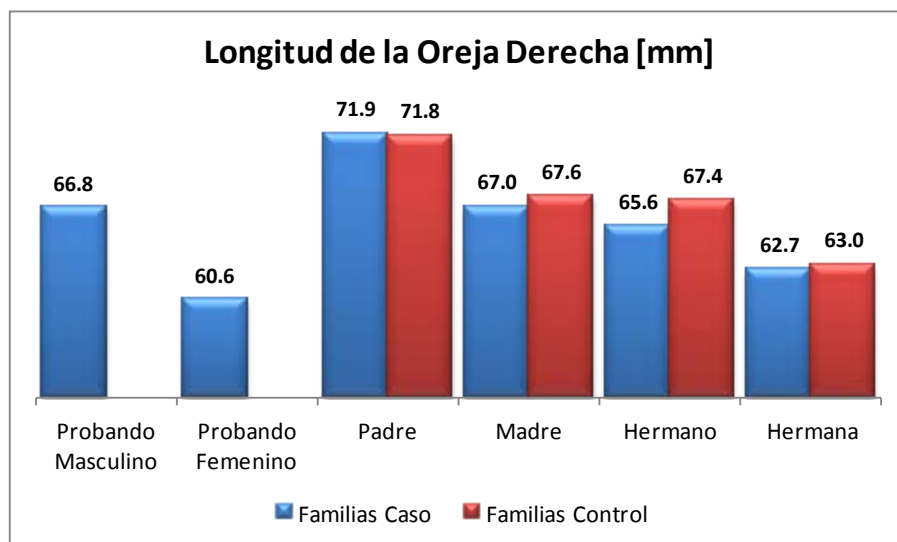


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	27.2	F(1,121)=5.94, p=0.016
Familias Control	52.3	
Muestra Total	41.7	

Longitud de la Oreja Derecha

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	66.84	3.95
Probando Femenino				17	60.62	4.20
Padre	61	71.82	5.01	62	71.94	4.71
Madre	61	67.62	4.81	62	66.96	5.04
Hermano	53	67.40	4.11	39	65.60	4.57
Hermana	74	63.00	3.15	59	62.66	3.73

Grupo	F(1,523)=57.84,p=0.082
Sexo	F(1,523)=2679.21,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=1582.01,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=1.97,p=0.748
Grupo x Parentesco	F(1,523)=11.33,p=0.441
Sexo x Parentesco	F(2,523)=32.90,p=0.179
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=35.64,p=0.172

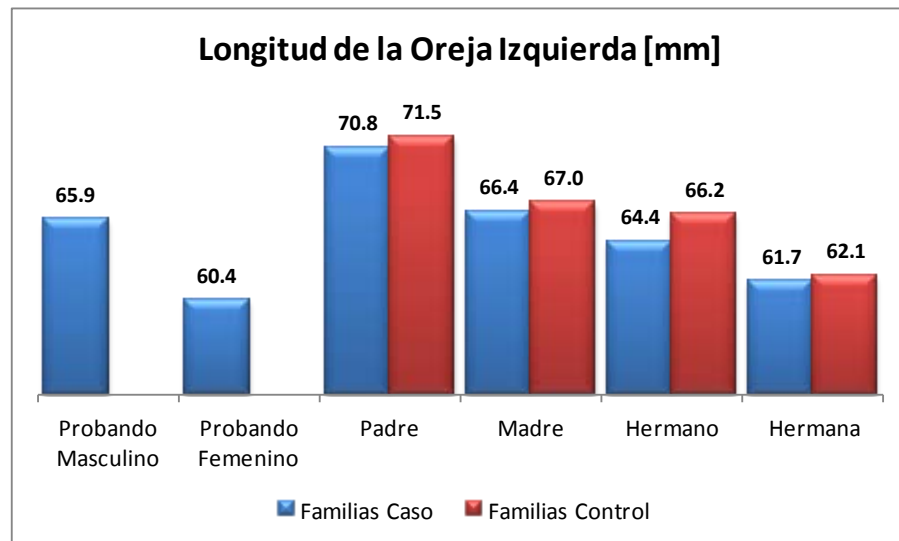


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	41.1	F(1,121)=5.59, p=0.020
Familias Control	56.2	
Muestra Total	48.4	

Longitud de la Oreja Izquierda

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	65.91	4.39
Probando Femenino				17	60.35	4.96
Padre	61	71.49	4.80	62	70.75	4.98
Madre	61	67.03	4.25	62	66.40	5.26
Hermano	53	66.23	4.33	39	64.37	3.73
Hermana	74	62.08	3.60	59	61.67	3.76

Grupo	F(1,523)=92.29,p=0.030
Sexo	F(1,523)=2451.47,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=1789.97,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=2.49,p=0.721
Grupo x Parentesco	F(1,523)=3.04,p=0.693
Sexo x Parentesco	F(2,523)=31.05,p=0.204
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=12.80,p=0.418

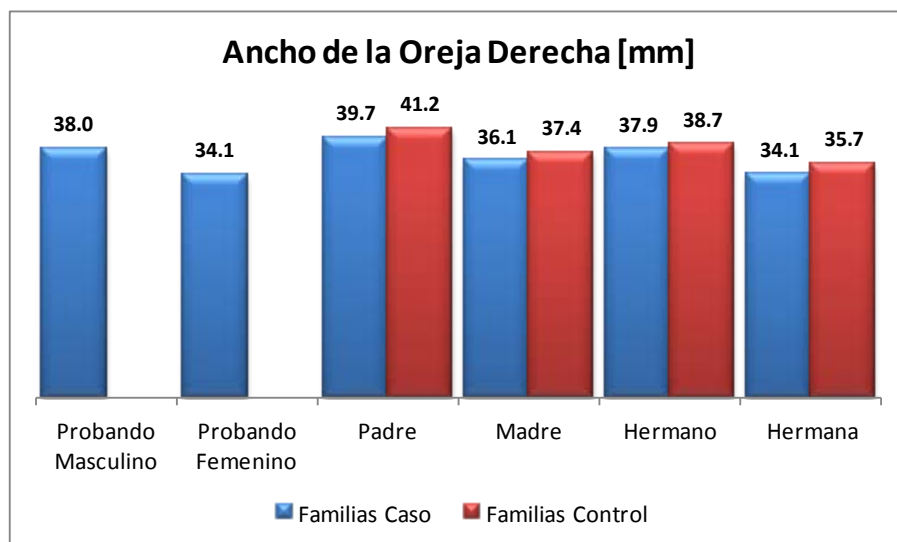


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	49.6	F(1,121)=2.28, p=0.134
Familias Control	60.8	
Muestra Total	55.4	

Ancho de la Oreja Derecha

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	38.01	3.45
Probando Femenino				17	34.06	3.85
Padre	61	41.16	3.02	62	39.74	2.90
Madre	61	37.43	2.70	62	36.11	3.42
Hermano	53	38.68	3.04	39	37.91	2.92
Hermana	74	35.72	2.59	59	34.12	2.87

Grupo	F(1,523)=186.28,p=0.000
Sexo	F(1,523)=1742.04,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=254.53,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=4.79,p=0.468
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.63,p=0.792
Sexo x Parentesco	F(2,523)=1.97,p=0.805
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=6.27,p=0.406

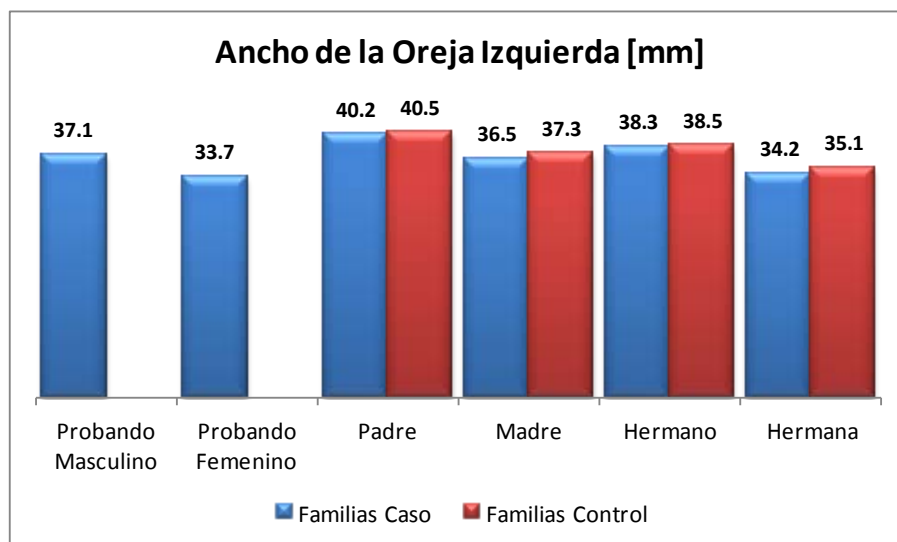


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	61.3	F(1,121)=2.76, p=0.099
Familias Control	42.9	
Muestra Total	56.0	

Ancho de la Oreja Izquierda

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	37.06	4.46
Probando Femenino				17	33.74	4.03
Padre	61	40.51	4.08	62	40.21	4.27
Madre	61	37.34	3.02	62	36.51	3.81
Hermano	53	38.49	3.67	39	38.32	3.36
Hermana	74	35.11	3.41	59	34.15	3.94

Grupo	F(1,523)=65.44,p=0.034
Sexo	F(1,523)=1641.80,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=371.38,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=8.83,p=0.435
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.02,p=0.972
Sexo x Parentesco	F(2,523)=3.31,p=0.796
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.44,p=0.862

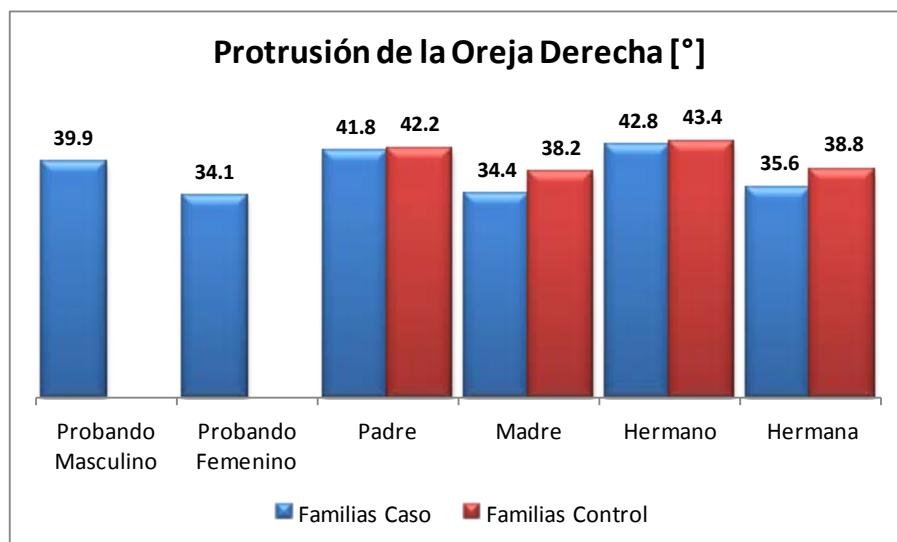


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	71.6	F(1,121)=5.08, p=0.026
Familias Control	42.8	
Muestra Total	61.2	

Protrusión de la Oreja Derecha

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	39.87	7.90
Probando Femenino				17	34.12	7.21
Padre	61	42.23	6.14	62	41.81	5.84
Madre	61	38.23	6.17	62	34.39	6.71
Hermano	53	43.43	5.24	39	42.82	6.38
Hermana	74	38.78	5.09	59	35.59	6.04

Grupo	F(1,523)=650.54,p=0.000
Sexo	F(1,523)=4036.20,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=107.39,p=0.061
Grupo x Sexo	F(1,523)=234.41,p=0.013
Grupo x Parentesco	F(1,523)=1.65,p=0.835
Sexo x Parentesco	F(2,523)=13.63,p=0.699
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=5.07,p=0.716

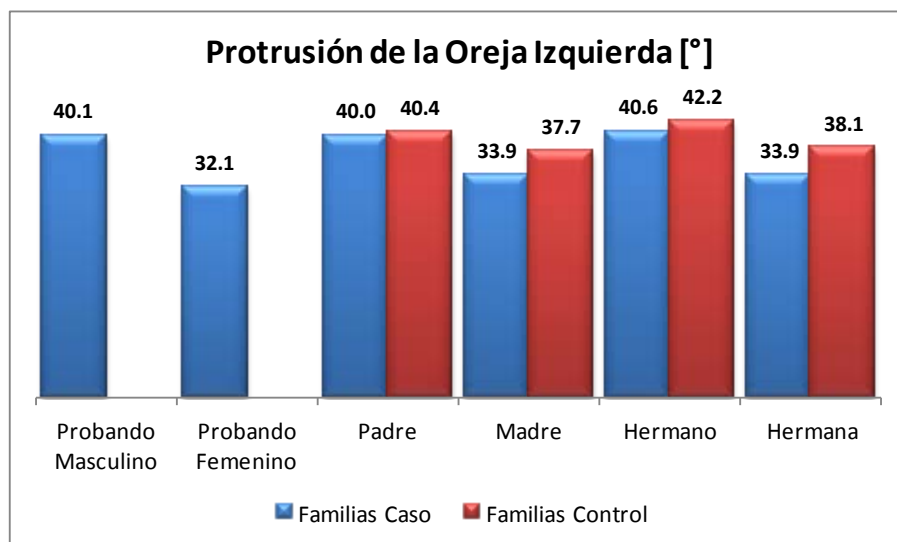


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	45.5	F(1,121)=6.94, p=0.010
Familias Control	34.3	
Muestra Total	45.1	

Protrusión de la Oreja Izquierda

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	40.09	7.08
Probando Femenino				17	32.12	7.06
Padre	61	40.41	5.81	62	40.02	5.86
Madre	61	37.66	5.31	62	33.85	6.57
Hermano	53	42.17	5.64	39	40.64	5.12
Hermana	74	38.09	5.09	59	33.93	5.99

Grupo	F(1,523)=757.85,p=0.000
Sexo	F(1,523)=3374.47,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=31.65,p=0.401
Grupo x Sexo	F(1,523)=356.84,p=0.001
Grupo x Parentesco	F(1,523)=14.00,p=0.525
Sexo x Parentesco	F(2,523)=13.63,p=0.699
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=5.07,p=0.716

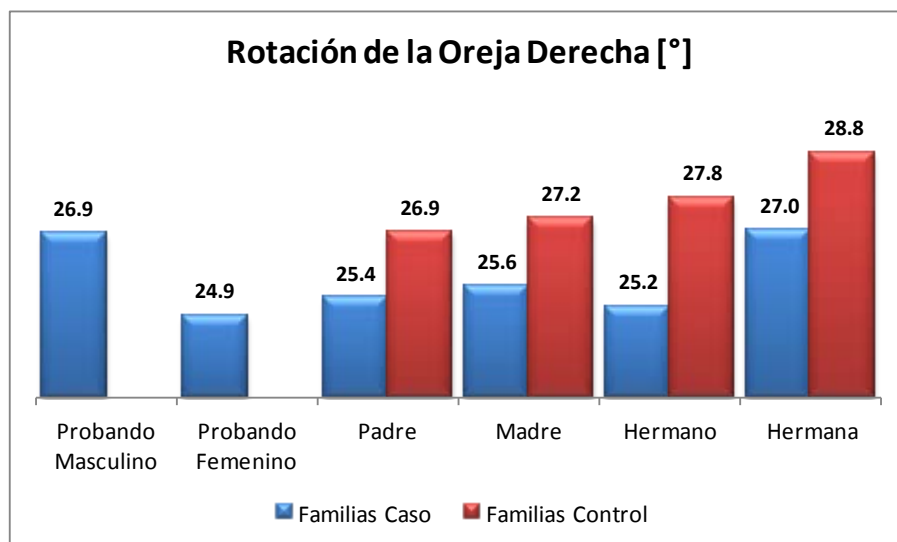


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	45.0	F(1,121)=8.50, p=0.004
Familias Control	28.2	
Muestra Total	44.4	

Rotación de la Oreja Derecha

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	26.89	7.62
Probando Femenino				17	24.94	2.82
Padre	61	26.92	3.92	62	25.35	4.77
Madre	61	27.25	4.63	62	25.65	8.09
Hermano	53	27.75	4.55	39	25.15	4.07
Hermana	74	28.81	4.24	59	26.97	9.83

Grupo	F(1,523)=427.62,p=0.001
Sexo	F(1,523)=41.27,p=0.286
Parentesco	F(2,523)=67.60,p=0.155
Grupo x Sexo	F(1,523)=3.43,p=0.758
Grupo x Parentesco	F(1,523)=8.05,p=0.637
Sexo x Parentesco	F(2,523)=59.42,p=0.194
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=4.50,p=0.724

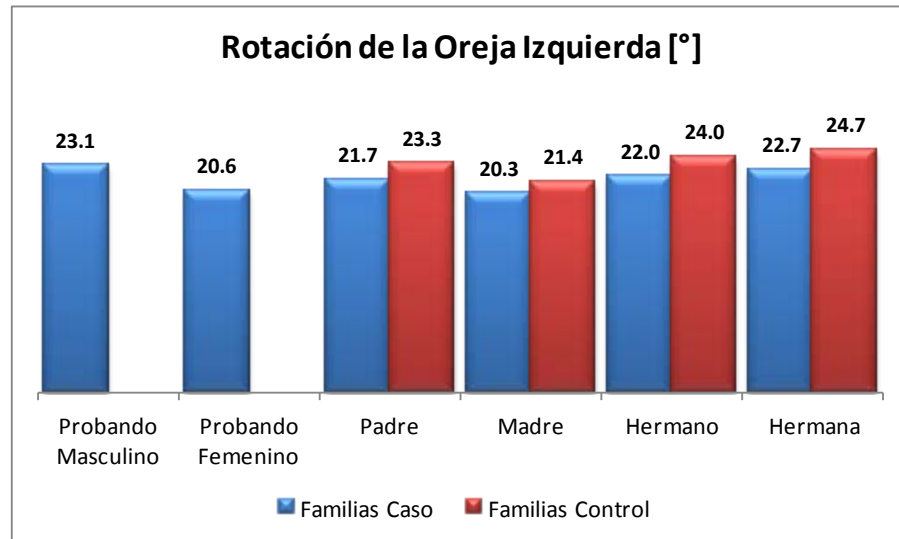


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	67.8	F(1,121)=10.03, p=0.002
Familias Control	17.8	
Muestra Total	60.5	

Rotación de la Oreja Izquierda

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	23.13	8.71
Probando Femenino				17	20.59	5.39
Padre	61	23.33	4.79	62	21.69	7.21
Madre	61	21.44	4.56	62	20.29	7.85
Hermano	53	23.98	4.68	39	22.03	6.23
Hermana	74	24.72	5.18	59	22.68	9.69

Grupo	F(1,523)=347.50,p=0.005
Sexo	F(1,523)=56.61,p=0.261
Parentesco	F(2,523)=200.70,p=0.012
Grupo x Sexo	F(1,523)=4.43,p=0.753
Grupo x Parentesco	F(1,523)=8.86,p=0.656
Sexo x Parentesco	F(2,523)=100.45,p=0.107
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=2.28,p=0.821

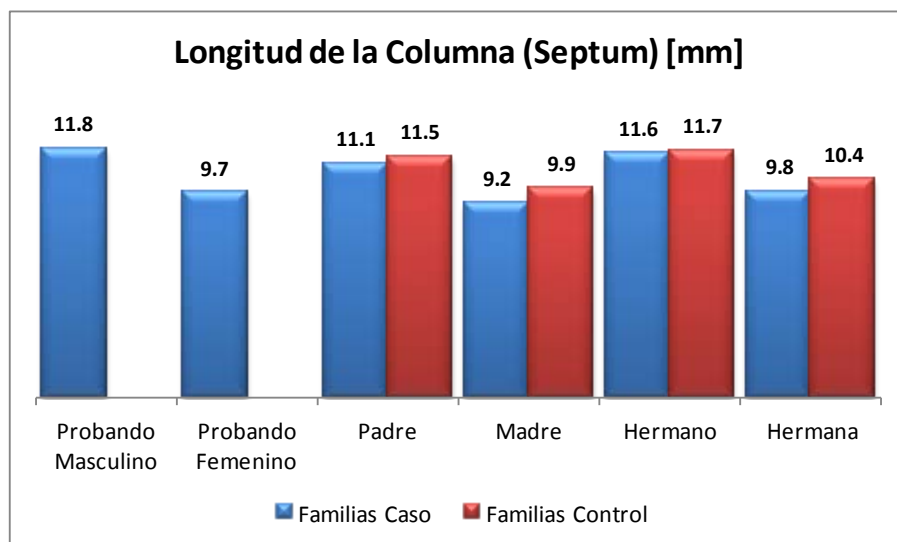


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	68.6	F(1,121)=5.38, p=0.022
Familias Control	49.3	
Muestra Total	65.4	

Longitud de la Columna (Septum)

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	11.84	2.31
Probando Femenino				17	9.71	1.93
Padre	61	11.46	1.90	62	11.10	2.07
Madre	61	9.92	2.16	62	9.23	2.15
Hermano	53	11.72	1.43	39	11.61	2.84
Hermana	74	10.37	1.69	59	9.79	1.97

Grupo	F(1,523)=10.93,p=0.106
Sexo	F(1,523)=381.05,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=17.23,p=0.017
Grupo x Sexo	F(1,523)=6.45,p=0.214
Grupo x Parentesco	F(1,523)=0.89,p=0.643
Sexo x Parentesco	F(2,523)=0.64,p=0.858
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.16,p=0.844

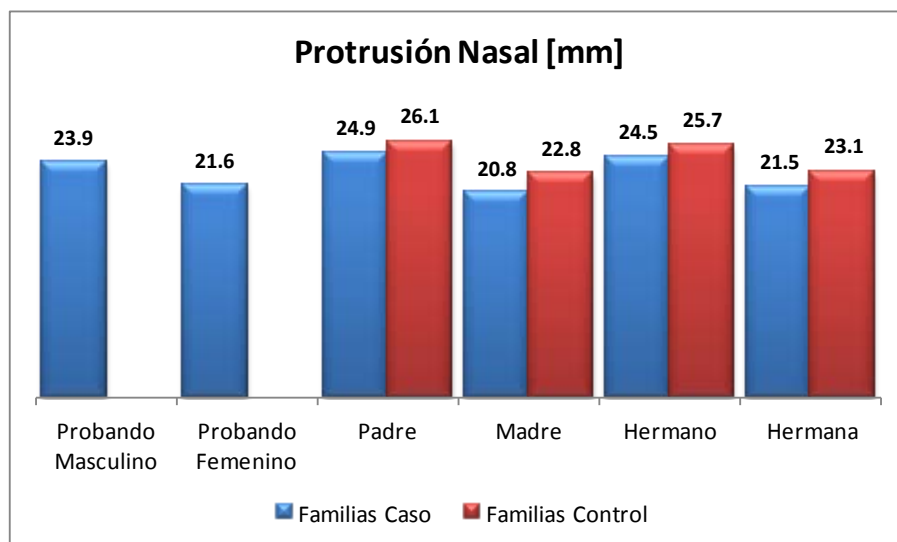


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	59.2	F(1,121)=1.19, p=0.277
Familias Control	42.1	
Muestra Total	50.7	

Protrusión Nasal

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	23.88	2.52
Probando Femenino				17	21.59	2.24
Padre	61	26.13	2.74	62	24.94	2.59
Madre	61	22.82	2.74	62	20.81	2.88
Hermano	53	25.72	2.46	39	24.50	3.79
Hermana	74	23.08	2.73	59	21.46	2.69

Grupo	F(1,523)=275.02,p=0.000
Sexo	F(1,523)=1320.11,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=3.84,p=0.606
Grupo x Sexo	F(1,523)=5.59,p=0.393
Grupo x Parentesco	F(1,523)=1.04,p=0.713
Sexo x Parentesco	F(2,523)=20.09,p=0.073
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=1.16,p=0.697

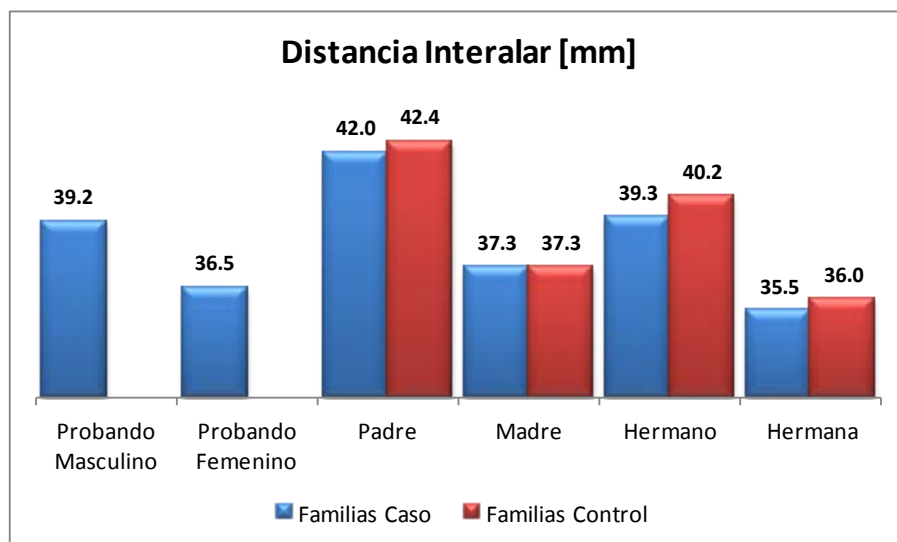


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	35.3	F(1,121)=8.55, p=0.004
Familias Control	35.0	
Muestra Total	44.5	

Distancia Interlar

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	39.16	2.98
Probando Femenino				17	36.47	3.00
Padre	61	42.44	3.88	62	41.98	3.40
Madre	61	37.31	4.04	62	37.28	3.41
Hermano	53	40.19	3.37	39	39.33	3.35
Hermana	74	35.99	2.42	59	35.50	3.40

Grupo	F(1,523)=13.48,p=0.277
Sexo	F(1,523)=2533.25,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=261.50,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=11.72,p=0.311
Grupo x Parentesco	F(1,523)=5.75,p=0.478
Sexo x Parentesco	F(2,523)=25.22,p=0.110
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.03,p=0.961

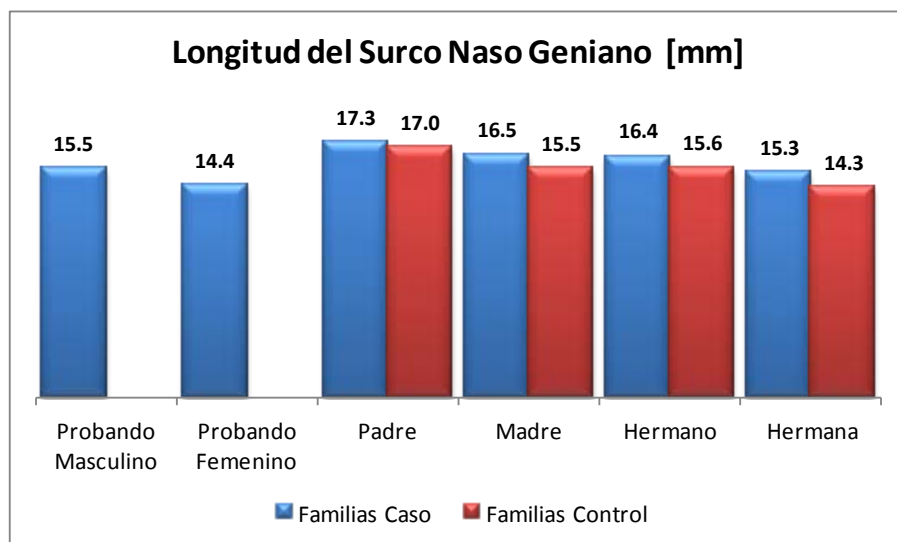


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	53.4	F(1,121)=2.14, p=0.146
Familias Control	61.1	
Muestra Total	58.1	

Longitud del Surco Naso Geniano

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	15.53	2.12
Probando Femenino				17	14.38	1.80
Padre	61	16.97	1.90	62	17.35	2.46
Madre	61	15.52	1.96	62	16.48	2.29
Hermano	53	15.62	2.00	39	16.40	2.60
Hermana	74	14.26	2.01	59	15.29	2.06

Grupo	F(1,523)=49.65,p=0.001
Sexo	F(1,523)=173.92,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=138.02,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=5.58,p=0.270
Grupo x Parentesco	F(1,523)=1.45,p=0.574
Sexo x Parentesco	F(2,523)=0.23,p=0.951
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=0.71,p=0.694

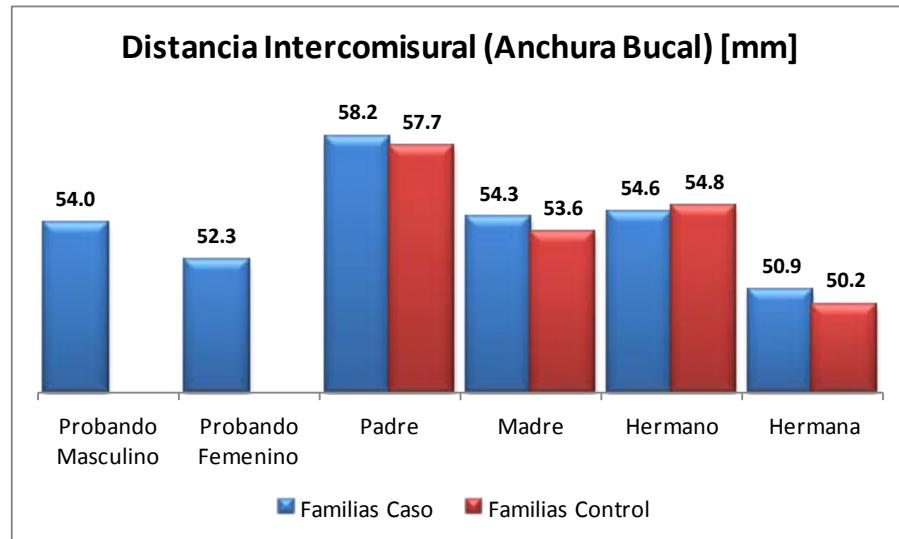


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	39.1	F(1,121)=1.20, p=0.276
Familias Control	52.2	
Muestra Total	45.6	

Distancia Intercomisural (Anchura Bucal)

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	54.02	4.46
Probando Femenino				17	52.29	4.06
Padre	61	57.69	5.04	62	58.18	4.53
Madre	61	53.59	3.64	62	54.28	4.16
Hermano	53	54.83	3.86	39	54.55	3.14
Hermana	74	50.16	3.71	59	50.86	4.11

Grupo	F(1,523)=28.07,p=0.200
Sexo	F(1,523)=2077.18,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=752.38,p=0.000
Grupo x Sexo	F(1,523)=27.97,p=0.200
Grupo x Parentesco	F(1,523)=4.23,p=0.618
Sexo x Parentesco	F(2,523)=22.32,p=0.270
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=4.32,p=0.615

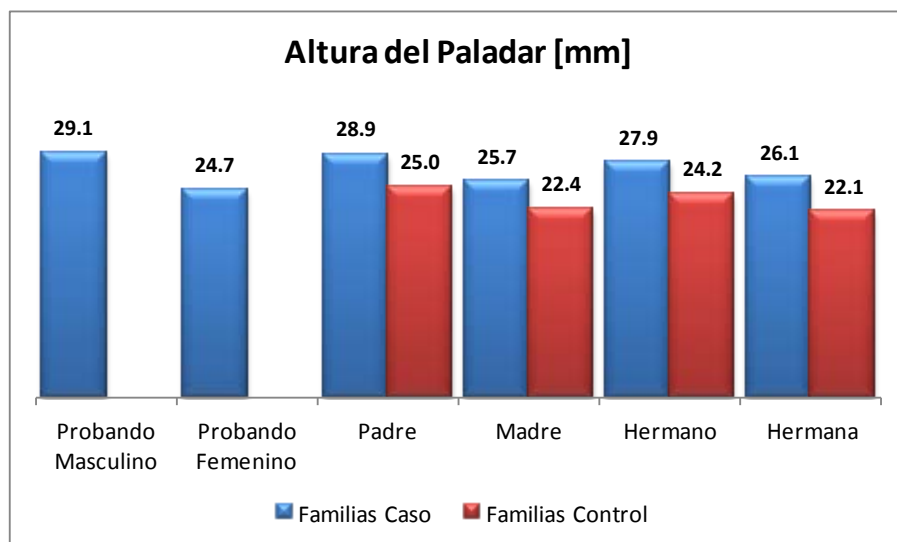


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	42.5	F(1,121)=0.10, p=0.749
Familias Control	44.6	
Muestra Total	43.7	

Altura del Paladar

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	29.07	5.75
Probando Femenino				17	24.71	4.92
Padre	61	25.05	3.82	62	28.93	4.74
Madre	61	22.43	3.19	62	25.65	4.52
Hermano	53	24.20	4.03	39	27.95	4.67
Hermana	74	22.08	3.52	59	26.12	4.16

Grupo	F(1,523)=2039.48,p=0.000
Sexo	F(1,523)=977.89,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=8.12,p=0.641
Grupo x Sexo	F(1,523)=10.21,p=0.454
Grupo x Parentesco	F(1,523)=5.51,p=0.582
Sexo x Parentesco	F(2,523)=27.44,p=0.223
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=6.29,p=0.557

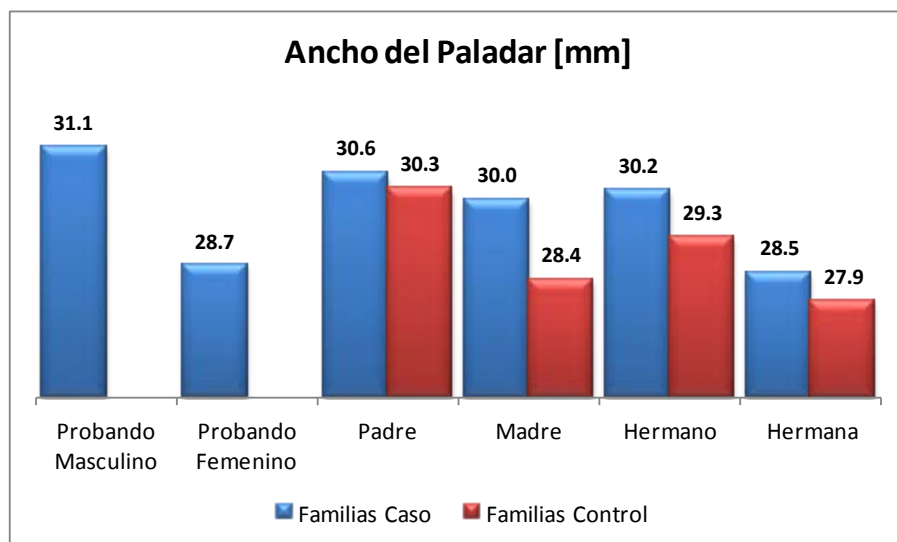


	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	51.5	F(1,121)=14.08, p=0.000
Familias Control	39.4	
Muestra Total	62.4	

Ancho del Paladar

Parentesco	Familias Control			Familias Caso		
	n	Promedio	Desviación estándar	n	Promedio	Desviación estándar
Probando Masculino				45	31.10	3.38
Probando Femenino				17	28.68	3.47
Padre	61	30.26	2.85	62	30.57	3.13
Madre	61	28.39	2.54	62	30.03	3.73
Hermano	53	29.26	2.36	39	30.22	3.14
Hermana	74	27.95	2.29	59	28.54	3.15

Grupo	F(1,523)=146.54,p=0.000
Sexo	F(1,523)=307.74,p=0.000
Parentesco	F(2,523)=40.34,p=0.011
Grupo x Sexo	F(1,523)=2.60,p=0.589
Grupo x Parentesco	F(1,523)=1.99,p=0.636
Sexo x Parentesco	F(2,523)=10.58,p=0.304
Grupo x Sexo x Parentesco	F(1,523)=20.34,p=0.131



	Heredabilidad	Significancia
Familias Caso	60.4	F(1,121)=5.85, p=0.017
Familias Control	36.7	
Muestra Total	54.0	