

***ESQUIZOFRENIA
ASPECTOS BIOPSIICOSOCIALES DE LA
ENFERMEDAD. IMPORTANCIA DE UNA
PRUEBA BIOLÓGICA DIAGNÓSTICA***



Enloquecimiento de Don Quijote

Gustave Doré (1863)

*Dr.Segundo Mesa Castillo
Especialista de 2do. Grado en Neurología
Hospital Psiquiátrico de la Habana.
segundo@infomed.sld.cu*

INTRODUCCIÓN.

La esquizofrenia, una de las enfermedades más invalidantes de los seres humanos, conocida como “el cáncer de la psiquiatría” se impone como un gran reto social debido a su incidencia, su potencial cronicidad y severidad y las consecuencias importantes para la familia y la sociedad en general [1,2]. Constituye junto a la demencia problemas prioritarios de la salud mental a nivel mundial. La alta prevalencia de la enfermedad de 1 por 100 habitantes, independientemente de las características sociales o económicas de los diferentes países, hacen de la misma un factor de gran impacto por su gran repercusión humana, económica y social, afectando al ser humano en la etapa más productiva de la vida ya que en el 75% de los casos la enfermedad aparece dando sus primeros síntomas entre los 16 y 25 años de edad. Por el grado de incapacidad que produce se afectan los estudios, el trabajo y la vida social plena. Afecta no solo al individuo que la padece sino a su medio ambiente familiar, incapacitando a su vez al familiar cuidador el que de por vida tiene que dedicarse a la atención del enfermo, especialmente durante las etapas de crisis. En el 50% de los casos se hace necesaria su hospitalización evolucionando en forma crónica con un deterioro progresivo de todas las capacidades del enfermo, teniendo un elevado costo directo por la atención médica y para-médica e indirecto por lo que dejan de producir pacientes y familiares cuidadores más un costo intangible relacionado con el sufrimiento que produce en el paciente, en familiares, amigos y en la sociedad en general [3,4]. La sintomatología clínica de la enfermedad se caracteriza por su evolución a través de tres etapas. La etapa pre-mórbida en la que no existen síntomas

clínicos evidentes y se corresponde con las primeras edades de la vida, la etapa prodrómica en la que aparecen algunas alteraciones en la conducta social y en la esfera cognitiva pero que aún es difícil hacer un diagnóstico y por último la etapa de las crisis psicóticas en la que aparecen, de forma súbita o lentamente progresiva, síntomas que se caracterizan por alteraciones en la esfera del pensamiento, de las sensopercepciones, de la afectividad y de la conducta social con tendencia al aislamiento [5,6] . La etiología de la enfermedad aún se desconoce. Se considera una enfermedad orgánica del cerebro en la que inciden múltiples factores: alteración genética de tipo poligénico, interactuando con factores ambientales entre los que se incluyen posibles toxinas o virus produciendo cambios en el neurodesarrollo [7]. Las técnicas de imagen desarrolladas en la actualidad, producto del desarrollo científico-técnico de las décadas del 70 y del 80 del siglo pasado, han permitido conocer que determinadas áreas del cerebro resultan ser las más afectadas en la enfermedad [8]. Estas áreas conocidas como “regiones de interés” [RDIs] corresponden a aquellas partes del cerebro que tienen que ver con la conducta psico-social tanto en animales como en seres humanos, se relacionan con áreas del sistema límbico situadas en las regiones mediales del lóbulo temporal [9-11]. En estas áreas del cerebro se producen alteraciones metabólicas en neurotransmisores que intervienen en el impulso nervioso fundamentalmente en los neurotransmisores serotonina y dopamina. El tratamiento que mejora al paciente se basa en agentes farmacológicos conocidos como neurolépticos que actúan sobre estos neurotransmisores disminuyendo el incremento de los mismos en estas áreas del cerebro de los enfermos y en las plaquetas [12-17]. Sin embargo, aunque ha tenido lugar un avance importante en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos con el uso de los neurolépticos, el diagnóstico de la

enfermedad se produce generalmente en etapas tardías, cuando están presentes los síntomas psicóticos, habiéndose comprobado que el pronóstico de la esquizofrenia sólo se modifica en sentido favorable cuando se hace un diagnóstico temprano y un tratamiento precoz, en la llamada etapa pre-mórbida, cuando aún no han aparecido los síntomas psicóticos o lo antes posible, en el período de tiempo que media entre la aparición de los primeros síntomas y la instauración del tratamiento [18,19]. La ausencia de una prueba diagnóstica que permita hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad impide la aplicación de un tratamiento temprano y en consecuencia un peor pronóstico de la misma.

El conocimiento de la esquizofrenia ha pasado durante diversas etapas del desarrollo de la civilización coincidiendo etapas de mayor conocimiento con etapas de mayor desarrollo socio-económico de la humanidad influyendo en cada momento histórico, de forma evidente, la ideología imperante de cada sociedad [20]. Como la esquizofrenia afecta la conducta social del paciente es por lo tanto importante destacar la repercusión que la misma tiene en la sociedad y los medios con que contamos para prevenir el impacto de la misma en el aspecto humano, económico y social.

OBJETIVOS.

- 1. Hacer una breve revisión histórica del conocimiento de la esquizofrenia durante distintos períodos de la humanidad.**
- 2. Destacar la importancia para la sociedad de la enfermedad esquizofrénica en su impacto económico, social y humano.**

3. Destacar la importancia de un diagnóstico temprano y los beneficios humanos, económicos y sociales de un tratamiento precoz de la enfermedad.

ESQUIZOFRENIA, SOCIEDAD Y CIVILIZACIÓN.

Aristóteles [384-322 a. de J.C.] fue uno de los primeros pensadores de la Antigüedad que concibió al hombre como un ser social. El ser humano como ser social implica su interrelación con el medio en el que crece y se desarrolla. Esta interdependencia del ser humano con el medio social que lo rodea está íntimamente ligada al producto de su trabajo creativo y por ende al desarrollo del conocimiento científico. En relación al conocimiento de la enfermedad esquizofrénica vemos como a través de distintas épocas el concepto de la enfermedad ha ido evolucionando conforme a la ideología de la sociedad del momento. Así las primeras descripciones, especialmente en la Grecia Antigua son descripciones vagas pero no obstante se hacen los primeros intentos en clasificar las enfermedades mentales. Posteriormente vemos una etapa de verdadero estancamiento que coincide con el período de la Edad Media donde se aprecia la influencia de la ideología retrógrada fantástico idealista de la época que conduce inclusive a tomar frente a la enfermedad no sólo una concepción errónea sino una conducta fanática y primitiva, creándose los tribunales de la inquisición y llevando a la hoguera a los pacientes por pensarse que estaban poseídos de los demonios. Al final de la Edad Media se agota la creencia en las fórmulas tradicionales de estudio. El aristotelismo se había implantado y la silogística constituía el instrumento por excelencia para la discusión, exposición y averiguación, pero no conducía a un verdadero conocimiento de las cosas. El mundo estaba estructurado por una combinación de la cosmología de Aristóteles y la fe religiosa, no había aliciente para la

voluntad inquisitiva. En esta etapa de la Escolástica los conflictos científicos-religiosos se resolvían con los actos de fe, de manera que la lógica estaba supeditada a los dogmas de la religión y la fe de su ideología. Los silogismos de Aristóteles no resistían la fe cristiana en su intento de conciliar la ciencia con la religión. Con el Renacimiento, descrito como un período de transición y búsqueda, el pensamiento se dirige a las cosas de manera directa, basándose en sus propios medios, desligándose, en lo posible, de las influencias de la tradición. Este período comprende los siglos XV, XVI y XVII. Es un período de nuevo avance de la humanidad que se extiende posteriormente con la Revolución Industrial y La Ilustración donde se observa su repercusión en el mejor conocimiento de la enfermedad y en una conducta mucho más avanzada frente a la misma. Por último en el siglo XX y parte del siglo XXI debido a la revolución científico técnica y especialmente con el desarrollo de distintas disciplinas científicas entre las que se destaca la imaginología se amplía el concepto de la esquizofrenia como enfermedad orgánica del cerebro y se orienta su investigación a nivel celular mediante la biología molecular a través de la investigación del genoma humano. Aparecen nuevas formas de tratamiento y se concibe la enfermedad en relación a su etiología como un proceso multifactorial que comienza en las primeras etapas del desarrollo durante el período intra-uterino y que por ende se producen ya desde esa etapa alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro, en estructuras del sistema límbico, que asociados a los cambios endocrinos en la pubertad provocan las primeras manifestaciones psicóticas en los pacientes. Estos distintos períodos a través de los cuales transcurre el concepto de esquizofrenia se relaciona, como hemos visto, con las características socio-económicas de la sociedad y con la ideología imperante del momento. Es necesario destacar etapas de mayor crisis como las que

ocurrieron durante el fascismo, antes y durante la segunda guerra mundial, en las que como parte de una ideología segregacionista, de xenofobia y excluyente se llega incluso hasta eliminar físicamente a los pacientes o en el capitalismo donde se aíslan los enfermos en grandes manicomios empeorando aún más el grado de incapacidad que la enfermedad de por sí produce. Actualmente con el mejor conocimiento de la enfermedad y con las herramientas con que contamos para su investigación la conducta terapéutica tiene un carácter más social y humano tratándose de incorporar el paciente a la sociedad mediante la terapia ocupacional, el tratamiento cognitivo, la psicoterapia y la utilización de nuevos medicamentos de acción más específica sobre las regiones del cerebro estructural y funcionalmente dañadas, medicamentos conocidos como neurolépticos atípicos los que actúan a la vez sobre ambos receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos.

Con la creación de la terapia ocupacional, los talleres ocupacionales y las comunidades terapéuticas en los Centros Comunitarios de Salud Mental, existe una tendencia cada vez mayor de evitar los ingresos prolongados de los pacientes en las grandes instituciones y de incorporarlos a la sociedad.

REVISIÓN HISTÓRICA DEL CONOCIMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA. Una revisión de los distintos períodos del conocimiento científico de la esquizofrenia comienza en la antigua Grecia y Roma donde no se recogen en la literatura de la época descripciones del cuadro clínico de psicosis esquizofrénica que la diferencien de otras descripciones de trastornos mentales realizados en ese momento [20]. Hipócrates por ejemplo describió las psicosis post-parto y la psicosis epiléptica. Parece probable que la esquizofrenia se haya descrito con el término de “manía” en la antigua Grecia y Roma [21]. Un tiempo después Celsus dividió la “manía” en casos con alucinaciones y

sin alucinaciones. En el siglo VI Alexander Trallianus ofreció la primera descripción de lo que posteriormente se conoció como enfermedad circular que se conoce hoy como psicosis maníaco-depresiva. Hay no obstante algunas de sus descripciones que semejan la esquizofrenia tal como se describe actualmente [22]. Durante la edad media, época del oscurantismo, los tribunales de la inquisición llevaron a la hoguera probablemente muchos pacientes al atribuirle, como hemos referido, posesiones demoníacas por lo que la definición diagnóstica de la enfermedad estuvo anulada por la concepción filosófico-religiosa de esa etapa de la “civilización”. Los únicos avances recogidos durante esa etapa se deben a las publicaciones de médicos árabes al respecto como Maimónedes y los escritos de Rhazes y Avicenna [23]. En el siglo XIV se obtienen nuevamente algunas de las primeras descripciones de los trastornos mentales. La alteración de la conducta social del paciente como parte de su cuadro clínico conduce a la creación de las primeras instituciones psiquiátricas en donde son ingresados. En este sentido surge el primer hospital [Bethlem Hospital] de Inglaterra a principios del siglo XIV que es una consecuencia de la necesidad de institucionalizar a los pacientes y al mismo tiempo se convierte en una oportunidad única para la observación y comparación de los cuadros clínicos como la esquizofrenia, hasta ese momento aún no descritos como tales. A principios del siglo XVI Bartholomaeus divide las enfermedades mentales en: melancolía, manía o locura delirante describiendo enfermedades orgánicas que pueden producir cuadros psiquiátricos [24]. De esa misma época un destacado médico, Johann Weyer, realiza los primeros intentos de “psicoterapia” en lugar de llevar a la hoguera a pacientes esquizofrénicas estigmatizadas como “brujas” aunque la descripción de la enfermedad como tal estaba aún ausente. Ludwig Lavater en Zurich realiza buenas descripciones de las

alucinaciones y los delirios en 1570 en su publicación “De Espectros”, relata los que son síntomas frecuentes en la esquizofrenia que William Shakespeare posteriormente incorporara a los personajes de sus obras junto a la locura. En 1621 Robert Burton publica *La Anatomía de la Melancolía*, en la que incluye un amplio grupo de enfermedades mentales, incluyendo los estados paranoides, pero no la esquizofrenia [23,24]. El primer intento aparentemente de descripción de la esquizofrenia se debe a George Trosse en 1656 el que describe su propia enfermedad, la que se considera puede ser la verdadera descripción en la literatura de la esquizofrenia hasta ese momento publicada [24]. Unas décadas después Thomas Willis también contribuyó en forma sustancial a esta descripción en sus trabajos en *la Anatomía del Cerebro* en 1683. Algunos autores lo consideran como el primer autor que describió la enfermedad. En el siglo XVIII aparecen en la literatura muchas referencias a la locura. Desde entonces quedó bien establecido que la enfermedad no se debía a ninguna posesión diabólica del individuo surgiendo cada vez con más fuerza la idea de que la misma se debía a una enfermedad orgánica del cerebro. De este modo, a finales del siglo XVIII, ocurre el caso de una madre que mata a su hijo después del parto producto de una psicosis post-parto (cuadro ya descrito mucho antes por Hipócrates). La madre fue llevada a juicio siendo absuelta declarada no culpable.

Es en el siglo XIX donde aparecen las descripciones más detalladas de la esquizofrenia. La primera descripción se debió a Phillippe Pinel en el Hospital Salpêtrière de París y a John Haslam en el ya mencionado Hospital Bethlem de Londres. Ambos describieron la forma clásica de comienzo de la enfermedad en el adulto joven y el deterioro progresivo del paciente. Se debe a Haslam el estudio de ingresos por edades en el Hospital Bethlem donde publica la observación de que el

mayor grupo de ingresos por la enfermedad se produce entre los 20 y los 40 años. También las descripciones detalladas de los síntomas de la enfermedad referentes a las ideas delirantes, las alucinaciones auditivas así como el resto de la sintomatología. Son meritorios sus intentos de relacionar el cuadro clínico con los hallazgos hechos en la autopsia considerando diversos factores posibles en la etiología de la enfermedad. Descripciones clínicas similares, en forma independiente realizó Pinel en Paris. Debido a la importancia de la descripción detallada del cuadro clínico de la enfermedad por ambos autores se acordó referirse en ese momento a la esquizofrenia como el Síndrome Pinel-Haslam [25].

En Bélgica en 1860 “la demencia” descrita por Pinel fue denominada por Morel “demencia precoz” enfatizando en su descripción el comienzo de la enfermedad en la adolescencia. Hecker describió la hebefrenia, una forma clínica de la misma enfermedad en 1871 y Kahlbaum añadió la descripción de la catatonía, otra forma clínica. En 1896 Kraepelin relacionó las descripciones de estos tres últimos autores a los síntomas paranoides y llamó a todo el cuadro clínico de la enfermedad al igual que Morel, demencia precoz [26,27]. Ya en el siglo XX Bleuler impresionado por los síntomas de la enfermedad en la que ocurre una escisión del pensamiento y un aplanamiento afectivo la denominó esquizofrenia del griego esquizo división o rotura y frenia inteligencia [28]. Durante el siglo XX y debido al desarrollo tecnológico y posteriormente a la revolución científico-técnica en las décadas del 70 y el 80 se hacen los primeros estudios en cerebros de esquizofrénicos mediante técnicas imaginológicas y microscópicas más precisas: la pneumo-encefalografía, la microscopía óptica, la microscopía electrónica, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear entre otras disciplinas contribuyen a confirmar el carácter orgánico de la

enfermedad y el descubrimiento de las regiones más afectadas del cerebro [9-11]. Aparecen el tratamiento electro-shockeante y los neurolépticos como nuevas formas de tratamiento y una tendencia a la desaparición de los manicomios como grandes reservorios de pacientes siendo sustituidos por las comunidades terapéuticas y el tratamiento rehabilitatorio como formas más humanizadas del tratamiento. Se hacen grandes campañas públicas para evitar la estigmatización, marginación social y el abuso del enfermo mental y se crean organizaciones no gubernamentales como las Asociaciones de Familiares de Pacientes Esquizofrénicos y Asociaciones no lucrativas que contribuyen a la investigación y divulgación del conocimiento de la enfermedad. La mejor atención del paciente psiquiátrico se relaciona con el mayor desarrollo en la asistencia social en cada país y por ende es mucho mayor y con más sentido humano en aquellas sociedades donde en las políticas de salud se dedican grandes esfuerzos humanos y materiales en la atención del paciente psiquiátrico.

IMPACTO ECONÓMICO, SOCIAL Y HUMANO.

La esquizofrenia y la demencia, junto con la depresión, el trastorno bipolar y las adicciones a sustancias tóxicas, constituyen el mayor costo sanitario, alcanzando un 30% del gasto en psiquiatría [29-32].

La esquizofrenia afecta por igual ambos sexos y los distintos niveles socioculturales. Su frecuencia también es similar en todas las razas, culturas y religiones. Suele ser diagnosticada en etapas tardías cuando aparecen los síntomas psicóticos por lo que la falta de una detección y tratamiento precoz no permite un mejor pronóstico y calidad de vida para el paciente. Los fármacos, unido al resto de la terapia de rehabilitación resultan imprescindibles para conseguir la remisión de síntomas y para lograr un

ambiente de seguridad en la conducta del paciente (un diez por ciento de los cuales se suicida). Desde el punto de vista económico y humano podemos dividir los costos en:

COSTOS DIRECTOS: Los costos directos implican un desembolso de recursos por parte del sistema o del paciente. Incluyen los costos médicos y los no médicos como atención médica y paramédica, hospitalización, medicamentos, transporte del paciente, asesoría legal, daño en las personas o en los objetos, etcétera. Por tratarse de una enfermedad que afecta al individuo de por vida se incrementan aún más estos costos.

COSTOS INDIRECTOS: Los costos indirectos son el resultado de una pérdida de riqueza: hay una disminución del ingreso y de la producción de los pacientes. Estos y sus familiares, para cuidarlos, dejan de trabajar, lo que genera un cese o una reducción de productividad causado por la enfermedad. Se ha demostrado en todo el mundo que estos costos indirectos representan una mayor proporción que los directos.

COSTOS INTANGIBLES: Los costos intangibles son muy difíciles de cuantificar en dinero y tienen que ver con el sufrimiento de los pacientes y sus familiares. También debemos tenerlos en cuenta cuando hacemos los análisis económicos aunque “no se puede medir la vida y los sufrimientos en términos monetarios”.

EN ALGUNOS PAÍSES DESARROLLADOS LA SUMA DE LOS COSTOS DIRECTOS E INDIRECTOS PUEDE LLEGAR DESDE 60 MIL MILLONES DE DÓLARES (\$60,000,000,000) A MAS DE 30 BILLONES DE DOLARES POR AÑO.

IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y LOS BENEFICIOS HUMANOS, ECONÓMICOS Y SOCIALES DE UN TRATAMIENTO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD.

No existe hasta el presente una prueba biológica diagnóstica en la esquizofrenia en la fase prodrómica ni aún en la fase psicótica. Sin embargo se sabe que el pronóstico de la enfermedad sólo se modifica en sentido favorable por un tratamiento temprano en la fase prodrómica (33-50) antes de que aparezcan los síntomas psicóticos o lo antes

posible, durante el tiempo que media entre el primer episodio psicótico y la implantación del tratamiento, por lo que la ausencia de una prueba biológica que permita diferenciar un paciente de otra patología psiquiátrica en estas etapas de la enfermedad no permite la implantación de un tratamiento temprano. Una prueba biológica sería además no sólo útil para el diagnóstico sino que pudiera aplicarse para la investigación de la enfermedad en cualquier campo que incluye entre otros, los ensayos terapéuticos, estudios epidemiológicos y en cualquier investigación donde sea necesario diferenciar un paciente de un control, de ahí, entre otros factores, la importancia económica, social y humana del descubrimiento y aplicación de una prueba biológica.

Kraepelin y Bleuler reportaron la presencia de síntomas no específicos ya presentes en el período pre-mórbido de la enfermedad antes de la aparición de las crisis psicóticas. La presencia de estos síntomas indican el comienzo de la enfermedad mucho tiempo antes de que se haga el diagnóstico por primera vez. En este sentido se han creado en algunas instituciones psiquiátricas Centros de Detección/Intervención temprana para el Diagnóstico de la Esquizofrenia. No obstante la ausencia de una herramienta útil que permita su detección temprana ha resultado en la imposibilidad de la aplicación de un tratamiento temprano de la enfermedad habiéndose ensayado distintos cuestionarios y escalas de riesgo –escuela anglo-sajona y alemana- que en la práctica clínica han sido ineficaces hasta el momento [51-54].

En el curso de nuestras investigaciones con microscopía electrónica en pacientes esquizofrénicos y con el objetivo de estudiar pacientes jóvenes durante el padecimiento de la enfermedad y sobre todo durante la etapa crítica de la misma orientamos nuestra investigación, utilizando la misma técnica de la ultraestructura,

hacia estudios de la sangre y el líquido céfalo-raquídeo (LCR). Durante estos estudios observamos una reacción de precipitación cuando se ponían en contacto el plasma y el LCR del propio paciente (55-62). Esta reacción apareció en un 45% de los pacientes estudiados (n=100) y consistió en la aparición de un coágulo de color ámbar, que permanecía estable durante varias semanas a 4° C. Al examen del coagulo con el microscopio óptico en extensiones de lámina, se observó, que éste estaba formado por agregados plaquetarios. Con técnicas de microscopía electrónica de tinción negativa, se confirmó esta observación más la presencia de filamentos con la apariencia de filamentos de fibrina que se entrelazaban entre las plaquetas. Este hecho nos hizo considerar el estudio del agregado plaquetario usando técnicas de microscopía electrónica de transmisión. La observación de alteraciones morfológicas en las plaquetas –en relación al tamaño, forma y características específicas-en pacientes esquizofrénicos jóvenes durante los períodos de crisis de la enfermedad y la no aparición de estas alteraciones en los controles nos hizo considerar la utilización de esta observación como una prueba biológica que permitiera diferenciar pacientes de controles sanos y por lo tanto de valor diagnóstico. En este sentido nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivos.

- 1. Confirmar la hipótesis planteada de alteraciones morfológicas en las plaquetas de pacientes esquizofrénicos a partir de estudios anteriores en un estudio prospectivo transcultural en nuevos pacientes y controles mediante técnicas similares de microscopía electrónica.**
- 2. Evaluar la prueba en pacientes en período crítico de la enfermedad e intercrítico con y sin tratamiento antipsicótico.**

3. **Determinar el grado de sensibilidad de la prueba.**
4. **Determinar el grado de especificidad de la prueba.**

Muestras de sangre venosa (3ml) de un total de 70 pacientes esquizofrénicos (50 cubanos y 20 españoles) con diferentes formas clínicas, criterio diagnóstico del DSM-IV y 100 controles (50 cubanos y 50 españoles), se obtuvieron mediante consentimiento informado, conforme a los criterios bioéticos para la investigación y con la aprobación del Comité de Ética de cada Institución. Las muestras de pacientes y controles cubanos procedían de la ciudad de la Habana. La de pacientes y controles españoles de la ciudad de Málaga, Andalucía. Se realizó un estudio adicional con muestras de 10 pacientes esquizofrénicos cubanos de comienzo reciente (menos de 1 año de evolución) de la enfermedad sin tratamiento y en período crítico y 10 controles voluntarios del personal de enfermería del Hospital Psiquiátrico de la Habana sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica o neurológica, con grupos de edades similares entre 17 y 35 años de edad e iguales condiciones socio-económicas. Del total de pacientes estudiados, n=80, setenta se hallaban en período crítico y diez en período intercrítico. El 80% de las formas clínicas correspondieron a esquizofrenia paranoide, el 10 % esquizo-afectivas, el 5% hebefrénicas y un 5% indiferenciadas. Todas las muestras fueron observadas en el microscopio electrónico a doble ciego, desconociéndose el origen de las mismas y repitiéndose en varias ocasiones (>3) su observación. Todos los resultados se analizaron conforme a los estudios de concordancia para una prueba diagnóstica [63]. Estos resultados permitieron establecer una escala de evaluación citopatológica de tipo diagnóstico con valores de 0 a 28 (Tabla).

Tabla. Esquizofrenia. *Diagnóstico citopatológico. Escala de evaluación.*

PUNTOS	0	1	2	3	4
plaquetas forma	Forma normal redondeada, bordes lisos y regulares	Filopodias ligeramente aumentadas en número.	Filopodias moderadamente aumentadas en número con deformación ligera	Filopodias aumentadas en número con deformación moderada ("patas de elefante" y/o balonamiento)	Filopodias aumentadas en número con gran deformación ("patas de elefante" y/o balonamiento) (+)
plaquetas tamaño	Tamaño normal	Plaquetas aumentadas ligeramente de tamaño, menos del 10%	Plaquetas aumentadas moderadamente de tamaño 15%	Plaquetas muy aumentadas de tamaño(++) 30%	Plaquetas muy aumentadas de tamaño, más del 30%
vacuolas externas (+++) forma y tamaño	Normal	Bordes irregulares, ligeramente aumentadas de tamaño, menos de 5 por campo	Bordes irregulares, ligeramente aumentadas de tamaño, entre 5 y 10 por campo	Bordes lisos, ligeramente aumentadas de tamaño, entre 10 y 15 por campo	Muy aumentadas(++++) de tamaño, balonadas. Más de 15 por campo. Algunas con gránulos de glucógeno y partículas hexagonales.
vacuolas internas forma y tamaño	Normal (pequeñas y escasas)	Escasas, ligeramente aumentadas de tamaño	Escasas, moderadamente aumentadas de tamaño.	Moderadamente aumentadas de tamaño con gránulos de glucógeno alrededor en ocasiones aisladas. Escasas.	Muy aumentadas en número y tamaño (2 a 5 veces o mayores), balonadas, con gránulos de glucógeno alrededor frecuentemente y en ocasiones con partículas dentro o en brote de sus paredes.
glucógeno	Escaso. Uniformemente distribuido.	Ligeramente aumentado. Uniformemente distribuido.	Moderadamente aumentado. Uniformemente distribuido.	Moderadamente aumentado. Concentrado en ocasiones.	Muy aumentado. Concentrado en grumos en las prolongaciones deformadas de las plaquetas, alrededor de las vacuolas o dentro de las mismas.

microtúbulos	Ausentes.	Presentes.	Ligeramente aumentados.	Moderadamente aumentados.	Muy aumentados y ensanchados.
partículas hexagonales en las vacuolas externas	Ausentes.	Algunas. No típicas.	Algunas. No típicas.	Algunas. No típicas.	Presentes. Típicas. Aisladas o en grupos.

+ "Patatas de elefante": término con el que describimos el aspecto de la deformación que aparece en la superficie de las plaquetas y filopodias

++ Dos a tres veces mayor con relación al promedio normal

+++ Las que aparecen libres en el plasma o fuera de las plaquetas asociadas a éstas

++++ Dos a cinco veces mayores que las que pueden aparecer ligeramente aumentadas de tamaño

RESULTADO: 0-11 NORMAL >11 PATOLÓGICO

Las puntuaciones por encima de 11 correspondieron a puntuaciones patológicas. Un análisis preliminar computarizado a doble ciego de solo dos de los parámetros a evaluar de la escala, permitió distinguir entre controles y pacientes en un 100 por ciento de los casos y controles evaluados (64,65). La sensibilidad y la especificidad de la prueba después de terminado el estudio estuvo por encima del 95%. En períodos entre crisis se observó una tendencia a la normalización de las alteraciones encontradas en el período crítico. No se observó relación entre los resultados obtenidos y la forma clínica de la esquizofrenia.

La prueba desarrollada por nosotros puede contribuir en fases tempranas antes de que aparezcan los síntomas psicóticos, en la llamada fase prodrómica, a la instauración de un tratamiento temprano que modifique las alteraciones neurobioquímicas de los neurotransmisores que se han visto involucrados en la fisiopatología de esta enfermedad especialmente la dopamina y la serotonina. Hemos

observado en un estudio adicional en pacientes esquizofrénicos en estado crítico y con comienzo reciente de la enfermedad de menos de 1 año, alteraciones similares en las plaquetas a las observadas en pacientes con mayor tiempo de evolución y también en estado crítico, por lo que se descarta la posible influencia del tratamiento con neurolépticos como un factor que modifique los resultados obtenidos en las alteraciones morfológicas de las plaquetas. Por lo tanto las alteraciones morfológicas observadas en las plaquetas que pueden contribuir al conocimiento de su etiología puede constituirse también por primera vez en una prueba biológica diagnóstica (marcador endofenotípico) al permitir diferenciar mediante un análisis de sangre un paciente portador de la enfermedad de una persona normal. Estos resultados pueden tener además aplicación práctica no solo para el diagnóstico positivo, sino además para estudios epidemiológicos en poblaciones de alto riesgo en familias con una gran carga genética, en investigaciones de otra naturaleza donde sea necesario distinguir pacientes de controles, en medicina legal como posible prueba pericial y en el control de la respuesta terapéutica a distintos fármacos que incluye entre otros el uso de antivirales, dado los resultados obtenidos en trabajos anteriores, que orientan hacia esta etiología, entre otros aspectos de aplicación práctica.

Los resultados de esta investigación y su aplicación práctica en los centros de atención a pacientes psiquiátricos puede influir en forma notable a la reducción del costo social de la enfermedad en aspectos tan importantes como son el sufrimiento humano y los costos directos e indirectos que la enfermedad produce.

CONCLUSION

Se hace una breve revisión histórica del conocimiento de la esquizofrenia durante distintos períodos de la humanidad destacándose la influencia del desarrollo social en el mejor conocimiento de la misma con un desarrollo inicial en las culturas antiguas, un estancamiento durante la etapa medieval y un nuevo desarrollo con un mejor conocimiento de la enfermedad durante el renacimiento, la revolución industrial y la ilustración, observándose el mayor desarrollo en su conocimiento producto de la revolución científico-técnica del siglo XX.

Se destaca la importancia para la sociedad de la enfermedad esquizofrénica en su conjunto en su impacto económico, social y humano haciéndose referencia a los costos directos, indirectos y los costos intangibles. Se destaca la importancia de un diagnóstico temprano y los beneficios humanos económicos y sociales de un tratamiento precoz de la enfermedad señalándose el valor de una prueba diagnóstica, exponiéndose los resultados del desarrollo en Cuba de una prueba biológica diagnóstica a partir de una muestra de sangre en pacientes esquizofrénicos con los posibles beneficios de su aplicación en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. Lancet 2004; 363:2063-72.
2. Kelly BD, Feeney L. Schizophrenia. Lancet 2004; 364: 1312-21.

3. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M, Aggarwal J. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 : 1122-9.
4. Vázquez-Polo FJ, Negrin M, Cabases JM, Sánchez E, Haro JM, Salvador-Carulla L. An analysis of the costs of treating schizophrenia in Spain: a hierarchical bayesian approach. *Ment Health Policy Econ* 2005; 8: 153-65.
5. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association (APA). 1994.
6. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Minoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 57-63.
7. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005;10:434-49.
8. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98:11650-5.
9. Harrison PJ : The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 :593–624.
10. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000): Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:16–25.
11. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1 –52.

12. **Dean B, Sundram S, Hill C, Copolov DL. Platelet [3H]dopamine uptake is differentially affected by neuroleptic drug treatment in schizophrenia and schizophreniform disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1996; 20: 45-55.**
13. **Iqbal N, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. EurNeuropsychopharmacol 1995; 5 Suppl: 11-23.**
14. **Pandey SC, Sharma RP, Janicak PG, Marks RC, Davis JM, Pandey GN. Platelet serotonin-2 receptors in schizophrenia: effects of illness and neuroleptic treatment. Psychiatry Res 1993; 48: 57-68.**
15. **Arora RC, Meltzer HY. Effect of clozapine treatment on serotonin-2-receptor binding in the blood platelets of schizophrenic patients. Neuropsychopharmacology 1994; 10: 109-114.**
16. **Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, Kippenhan S, McInerney-Leo A, Nussbaum R, Weinberger DR et al. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. Nat Neurosci 2005 ; 8:594-6.**
17. **Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinman JE. Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. J Neurosci 2003; 23:2008-13**
18. **Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, Woerner M, Borenstein M. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1993; 50:369-76.**

19. **Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36 Suppl 3:S162-7.**
20. **Torrey EF. Is Schizophrenia of Recent Origin? In Jason Aronson, eds. *Schizophrenia and Civilization*. New York. London. 1980. p. 19-41.**
21. **Lehmann HE. Schizophrenia: introduction and history. In Williams and Wilkins eds. A.M. Freedman and H.I. Kaplan. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore. 1967. p. 593-98.**
22. **Menninger KA. Appendix to *The Vital Balance: The Life Process in Mental Health and Illness*. New York: Viking Press; 1963.**
23. **Whitwell JR. *Historical Notes on Psychiatry*. London: Lewis; 1936.**
24. **Hunter RA and Macalpine I. *Three Hundred Years of Psychiatry 1535-1860*. London: Oxford University Press; 1963.**
25. **Altschule MD. Whichophrenia, or the confused past, ambiguous present, and dubious future of the schizophrenia concept. *Journal of Schizophrenia* 1967; 1: 8-17.**
26. **Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh: Livingstone; 1919.**
27. **Marie A. *La Demencia*. Madrid: Daniel Jorro; 1908.**
28. **Bleuler E. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. New York: International Universities Press; 1950.**
29. **Saldivia BS, Torres GF, Cabases Hita JM. Estimation of mental health care cost units for patients with schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2005; 33: 280-5.**

30. **Maturot Chalamat, Cathrine Mihalopoulos, Rob Carter, Theo Vos. Assessing cost-effectiveness in mental health: vocational rehabilitation for schizophrenia and related conditions. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005; 39: 693-700.**
31. **Theo Vos, Michelle M. Haby, Anne Magnus, Cathrine Mihalopoulos, Gavin Andrews, Rob Carter. Assessing cost-effectiveness in mental health: helping policy-makers prioritize and plan health services. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005; 39: 701-712.**
32. **Koukia E, Madianos MG. Is psychosocial rehabilitation of schizophrenic patients preventing family burden? A comparative study. J Psychiatr Ment Health Nurs 2005; 12: 415-22.**
33. **Compton MT, Kaslow NJ, Walker EF. Observations on parent/family factors that may influence the duration of untreated psychosis among African American first-episode schizophrenia-spectrum patients. Schizophr Res. 2004; 68:373-85.**
34. **Gutiérrez M. Detectar la patología psicótica en su inicio varía la evolución. Diario Médico 27 Oct. 2004.**
35. **Loffler W, Hafner H. Long prodromal phase in schizophrenia. By recognizing it, the prognosis of the patient can be significantly improved. MMW Fortschr Med. 2000; 142:26-9.**
36. **Jackson HJ, McGorry PD, Dudgeon P Prodromal symptoms of schizophrenia in first-episode psychosis: prevalence and specificity. Compr Psychiatry 1996; 37:75.**

37. Horneland M, Vaglum P, Larsen TK. The prevalence of DSM-III-R "prodromal" symptoms of schizophrenia in non-psychotic psychiatric outpatients. *Nord J Psychiatry*. 2002; 56:247-51.
38. Van Meijel B. Early recognition of prodromal symptoms in patients with schizophrenia. The exploration of an attention field for nurses. *Verpleegkunde*. 1996;11: 195-204.
39. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996; 22:353-70.
40. Bogacki P, Rybakowski J. Prodromal period of the first episode of schizophrenia. *Psychiatr Pol*. 1998; 32:239-50.
41. Malla AK, Norman RM. Prodromal symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1994; 164:487-93.
42. Norman RM, Malla AK. Prodromal symptoms of relapse in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*. 1995; 21:527-39.
43. Okasha A, Bishry Z, El Fiki MR, El Dawla AS, El Rasheed AH. Prodromal symptoms of relapse in a sample of Egyptian schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61:729-36.
44. McGorry PD, McKenzie D, Jackson HJ, Waddell F, Curry C. Can we improve the diagnostic efficiency and predictive power of prodromal symptoms for schizophrenia? *Schizophr Res*. 2000; 42:91-100.
45. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*. 2003; 60:21-32.

46. **Bechdorf A, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J. Self-experienced vulnerability, prodromal symptoms and coping strategies preceding schizophrenic and depressive relapses. Eur Psychiatry. 2002; 17:384-93.**
47. **Maier W, Cornblatt BA, Merikangas KR. Transition to schizophrenia and related disorders: toward a taxonomy of risk. Schizophr Bull. 2003; 29:693-701.**
48. **Tan HY, Ang YG. First-episode psychosis in the military: a comparative study of prodromal symptoms. Aust N Z J Psychiatry. 2001; 35:512-9.**
49. **Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. Aust N Z J Psychiatry. 1996; 30:587-99.**
50. **Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry. 2001; 58:158-64.**
51. **Joseph R, Birchwood M. The national policy reforms for mental health services and the story of early intervention services in the United Kingdom. J Psychiatry Neuro Sci 2005 ; 30 : 362-5.**
52. **McGorry P. Early intervention in psychotic disorders: beyond debate to solving problems. Br J Psychiatry Suppl 2005: 48: 108-10.**
53. **Bertolote J, McGorry P. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. Br J Psychiatry Suppl 2005; 48: 116-9.**
54. **Comblatt BA, Auther AM. Treating early psychosis: who, what, and when? Dialogues Clin Neurosci 2005 ; 7 : 39-49.**

55. Mesa Castillo, S. y cols. Sobre una Prueba Biológica en Esquizofrenia con Técnica de Oro Coloidal. (On a Biological Test in Schizophrenia with a Colloidal Gold Technique). 2nd Latin-American Congress of Biotechnology, August 8-11, 1990. Havana, Cuba.
56. Mesa Castillo, S. y cols. Método de Tinción Negativa para el Diagnóstico Positivo de Esquizofrenia. (Negative Staining Method for the Positive Diagnosis of Schizophrenia). 5to. Congreso Nacional de Psiquiatría. Octubre 9-11, 1991. Habana, Cuba.
57. Mesa CS. Schizophrenia: cytopathological diagnosis valuation scale. Carib Med J 1998; 60: 29-32.
58. Mesa CS. Estudios sobre una prueba biológica en la esquizofrenia. Revista Médica de Oriente de Venezuela 1993; 3: 15-18.
59. Mesa CS. Esquizofrenia y plaquetas. Estudio transcultural con microscopía electrónica”. VI Congreso Virtual Hispano-Americano de Anatomía Patológica”. Marzo 1-31, 2004; disponible en <http://conganat.sld.cu/6CVHAP/autores/trabajos/T015/>
60. Mesa CS. A transcultural study between schizophrenic and control population of Cuba and Spain. WPA Educational Section available at <http://www.wpanet.org/education/docs/atranscultural.doc>, Mayo, 2005.
61. Mesa CS. Schizophrenia: precipitation test. WPA Educational

Section available at <http://www.wpanet.org/education/wpaeln3.html>, Junio 2005.

62. Mesa CS. Schizophrenia and Platelets . Newsletter 39 from the Schizophrenia Association of Great Britain available at www.sagb.co.uk/12.htm - July 26, 2005.
63. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. Appleton & Lange. East Norwalk, Connecticut; 1994.
64. Mesa CS. Alteración ultraestructural en las plaquetas de pacientes esquizofrénicos. Revista Electrónica <http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/103/14426> Vol. 7, nº 4 - Psiquiatria.com - Diciembre 2003.
65. Mesa CS. Estudio ultraestructural del lóbulo temporal y de la sangre periférica en pacientes esquizofrénicos. Rev Neurol 2001; 33: 619-23.

