

Hallazgos citogenéticos en leucemia mielocítica crónica y su correlación pronóstica en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México

María Teresa Salles Manuel* ♦ Pedro Sobrevilla Calvo* ♦ Jeannette Guarner Lans*
María Aurora Acosta Barreda* ♦ Eduardo Reynoso*

Resumen

El objetivo de este trabajo es describir las alteraciones citogenéticas de pacientes con leucemia mielocítica crónica (LMC) que acuden al Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), hayan o no sido tratados previamente, y su correlación con la sobrevida.

Se estudiaron 31 pacientes de junio de 1987 a junio de 1990. Se presentó cromosoma Filadelfia (Ph+) en 61% de los casos. En 10 pacientes, con únicamente esta alteración, la sobrevida fue mayor de 40 meses. Las aneuploidías se presentaron en mayor proporción (50%) en los pacientes ya tratados versus aquellos sin tratamiento (31.5%). Los pacientes con anomalías numéricas y doble Ph+, con o sin cromosoma Ph+, tuvieron una sobrevida media de 32 meses. En 8 individuos la muestra no fue evaluable citogenéticamente (falta de crecimiento en cultivos y material inadecuado para estudio directo), ellos tuvieron el peor pronóstico con sobrevida media de 19 meses.

Este trabajo sugiere que los hallazgos citogenéticos correlacionan con el pronóstico, no importando si el paciente ha sido tratado previamente. Asimismo, parece ser que los pacientes con muestras no evaluables citogenéticamente tienen menor sobrevida probablemente por defectos intrínsecos de las células neoplásicas que *in vitro* producen falta de crecimiento e *in vivo* una enfermedad más agresiva.

Palabras clave: Leucemia mielocítica crónica (LMC), citogenética, pronóstico.

Summary

This study describes the cytogenetic alterations in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) seen at the Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Mexico City, whether they have been treated previously or not. It correlates these findings with the prognosis.

We studied 31 patients seen during June 1987 and June 1990. Philadelphia (Ph+) chromosome was present in 61% of all specimens. In 10 cases it was the only anomaly, resulting in a survival greater than 40 months. Aneuploidies were seen in 50% of patients with previous treatment and in 31.5% of those without treatment. Patients with numerous abnormalities and double Ph+ (with or without Ph+ chromosome) had a mean survival of 32 months. The worst prognosis was seen in the 8 cases with no growth, with a mean survival of 19 months.

This study suggests that the prognosis of patients with CML correlates with the cytogenetic anomalies whether patients have been treated previously or not. It also seems that the group of patients whose cytogenetic study does not grow or cannot be evaluated upon direct exam have a worse prognosis which may be secondary to intrinsic defects of the neoplastic cells that do not grow in vitro, resulting in a more aggressive disease in vivo.

Key words: leukemia (chronic myelogenous), cytogenetics, prognosis

Introducción

La presencia del cromosoma Ph+ en el cariotipo de las células hematopoyéticas de los pacientes con LMC es un fenómeno bien conocido. Sin embargo los informes de estudios citogenéticos de esta enfermedad, en la población mexicana, han sido escasos.^{1,2}

Los pacientes que atiende el INCAN son personas de nivel socioeconómico bajo, cuyo diagnóstico se hace tardíamente y que en ocasiones han recibido tratamiento antileucémico por médicos generales antes de ser enviados a un servicio especializado. Este reporte tiene como objetivos describir las anomalías citogenéticas que se observan en pacientes con LMC que acuden al INCAN, y estudiar si la evaluación citogenética puede tener valor pronóstico, aunque el paciente haya sido tratado previamente.

Material y métodos

Sujetos

Se hizo un estudio retrospectivo de los expedientes de pacientes que se presentaron al servicio de hematología-oncología en el INCAN con el diagnóstico de LMC. Se incluyeron a todos aquellos con estudio citogenético sin importar si habían o no recibido tratamiento fuera de esta institución. Los parámetros clínicos evaluados fueron hepatosplenomegalia y adenopatías, así como sus estudios de laboratorio al momento del estudio citogenético; se cuantificó la sobrevida de los pacientes.

Estudio citogenético

Se procesó tanto sangre periférica como médula ósea siguiendo la técnica de Morehead.³ En resumen, los cultivos se realizaron en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal de ternera al 20%; no fueron estimulados. La sangre periférica fue cosechada a las 72 hrs., mientras que la médula ósea a las 24 y 48 hrs., además del estudio directo. En ambos tipos de muestra se detuvo la división celular en metafase con colchicina a una concentración de 0.01 mg./ml. Después de choque hipotónico con solución de KCL a 0.075 M, las células se fijaron con metanol-ácido acético 3:1. Posteriormente se llevó a cabo la técnica de bandas G. Se analizaron de 15 a 30 metafases de cada muestra, realizando 3 cariotipos por paciente.

Análisis estadístico

Se hizo evaluación del seguimiento de los pacientes y se utilizó el método actuarial de Kaplan Meier⁴ para determinar el periodo de supervivencia. Para comparar las curvas de supervivencia se utilizó el método de Log-rank.

Resultados

Durante este periodo se presentaron 31 pacientes con diagnóstico de LMC a los que se les realizó estudio citogenético.

Los pacientes tenían un promedio de edad de 44.9 años con un rango de 16 a 81, la distribución por sexo fue de 15 mujeres y 16 hombres. Doce pacientes se presentaron después de haberseles hecho el diagnóstico fuera del INCAN y habiendo recibido tratamiento generalmente con busulfán. El resto de los casos (19) fueron diagnosticados en el INCAN y su tratamiento fue realizado en esta institución con busulfán dosis única de 50 mg VO de 2 a 3 semanas hasta alcanzar una cuenta leucocitaria de 20 000 células /mm³.

Los resultados de la biometría hemática al momento del estudio citogenético inicial se muestran en la tabla I, para aquellos pacientes que habían recibido tratamiento fuera del INCAN y en la tabla II, para los pacientes sin tratamiento precedente. La deshidrogenasa láctica de todos los pacientes tuvo un promedio de 706 UI/l (rango de 141 a 2 211); resultados de vitamina B12 se obtuvieron en 19 pacientes con una media de 1 415 UI/l (rango de 260 a 1 800).

Clínicamente, 10 pacientes presentaron hepatomegalia; 22 pacientes tuvieron esplenomegalia mayor de 3 cm, un paciente había sido esplenectomizado y en 4 pacientes el bazo no fue palpable. Dos casos presentaron adenomegalias axilares e inguinales. Los hallazgos citogenéticos se resumen en la tablas III, IV, V y VI.

De los 12 pacientes tratados previamente, 7 (58%) presentaron cromosoma Ph+ (Fig 1), en 3 de ellos fue la única anomalía, mientras que en 4 de ellos existieron alteraciones numéricas, todos con hiperdiploidías. En los 2 pacientes de este grupo que no presentaron cromosoma Ph+, uno tenía hiperdiploidías y otro hiperdiploidías e hipodiploidías. En 3 muestras no se obtuvo crecimiento celular y por lo tanto la evaluación citogenética no fue posible.

Diecinueve pacientes no habían recibido tratamiento al hacerse la evaluación citogenética inicial. En 12 pacientes (63%) se encontró cromosoma Ph+, en 7 de estos fue alteración única, mientras que en 3 se presentaron hiperdiploidías y en 2 casos doble cromosoma Ph+. Existió un paciente con cariotipo normal. Un paciente no tuvo cromosoma Ph+ pero presentó hiperdiploidías. En 5 pacientes no hubo respuesta, ni crecimiento celular.

Cabe mencionar que, dentro de las alteraciones observadas en nuestra población, no se encontraron trisomías u otras alteraciones de los cromosomas 19 y 21 hasta cierto punto comunes en este tipo de patología.^{5,6}

La sobrevida media del grupo global fue de 40 meses, encontrándose vivo el 40% a los 41 meses (Fig 2). Con el fin de estudiar el efecto de los hallazgos citogenéticos en la supervivencia, los casos se dividieron en 3 grupos (Fig 3): 0) sin respuesta en el cultivo, integrado por 8 pacientes (26%), el cual tiene una sobrevida media de 19 meses, con una proyección actuarial de supervivencia de 24% a 20 meses; 1) el grupo con presencia de cromosoma Ph+ como única alteración representado por 10 pacientes (33%)

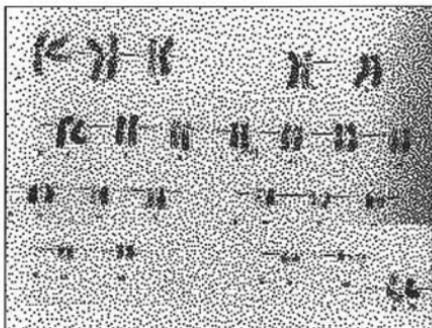


Fig. 1 Cariotipo mostrando cromosoma filidelfia 46,XX,t(9;22)(q34;q11)

cuya sobrevida media supera los 40 meses de observación, con una proyección actuarial de supervivencia de 65% a 41 meses; 2) el grupo con otras alteraciones numéricas y duplicación del cromosoma Ph+, con o sin cromosoma Ph-, de 12 pacientes (40%), con una sobrevida media de 32 meses y supervivencia actuarial de 27.5% a 41 meses. Fue necesario eliminar al paciente con cariotipo normal ya que no existía grupo en el que se pudiera incluir, este paciente tuvo una sobrevida de 5 meses.

Se aplicó la prueba de Log-rank para determinar si la diferencia entre estas curvas de supervivencia son significativas, encontrándose sin significado estadístico ($p > 0.5$), posiblemente debido al bajo número de pacientes.

Al comparar la sobrevida de los pacientes que recibieron tratamiento previo (grupo 0) versus aquellos sin tratamiento, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en el primer grupo (grupo 0) tuvo sobrevida media de 26 meses, con una proyección actuarial de 22.5 % de pacientes vivos a 41 meses, mientras que la media del grupo sin tratamiento previo (grupo 1) no se ha alcanzado, con una supervivencia de 56.5 % a 41 meses.

Discusión

La presencia de cromosoma Ph+ ha sido descrita en el 95% de los pacientes con LMC con estudio citogenético evaluable y representa una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22t(9;22)(q34;q11).⁷ Este rearrreglo cromosómico involucra a dos protooncogenes: c-abl presente en el cromosoma 9 y c-sis presente en el cromosoma 22, el protooncogén c-abl es translocado a la región específica del cromosoma 22 denominada bcr, cuyo producto de esta fusión es una proteína con función de tirosinasa.^{8,9,10} Esta translocación es adquirida y

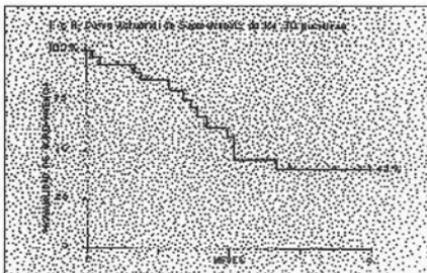


Fig. 2 Curva actuarial de supervivencia de los 30 pacientes

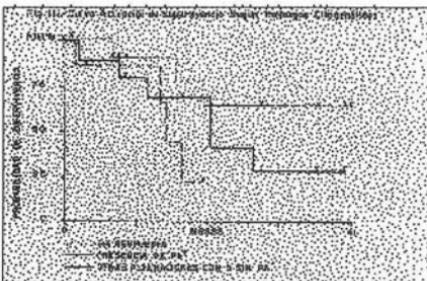


Fig. 3 Curva actuarial de supervivencia según hallazgos citogenéticos

se encuentra en todas las células del tejido hematopoyético. Diversos estudios han demostrado que esta alteración se presenta desde el inicio de la enfermedad, y persiste aun cuando el paciente se encuentra en remisión clínica y con parámetros hematológicos normales y/o cuando existe recaída.¹¹

En la evaluación inicial de nuestros pacientes tomando en cuenta tanto pacientes con cultivos evaluables como aquellos sin respuesta, encontramos cromosoma Ph+ en el 61.3%, esta anomalía se presentó con mayor frecuencia (63%) en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, comparados con aquellos que habían sido tratados fuera del INCAN (58%); es posible que estas diferencias sean debidas a la terapéutica precedente y por lo tanto estos pacientes perdieron temporalmente la presencia del cromosoma Ph+, a pesar de continuar con alteraciones hematológicas típicas de la enfermedad. En la literatura se refiere un porcentaje mayor de pacientes con cromosoma Ph+ probablemente debido a que se descartan las muestras no evaluables tanto en estudio directo como en cultivo.

Además del cromosoma Ph+ se han descrito otros cambios en el cariotipo de estos pacientes incluyendo hiperdiploidías, combinaciones de ambas y doble cromosoma Ph+. En nuestro estudio se demuestran estas alteraciones en el 39% de las muestras, viéndose con mayor frecuencia (50%) en aquellos tratados que en los no tratados (31.5%) previo a su ingreso al INCAN. Es bien conocido que estas anomalías numéricas aumentan durante el tratamiento.

Cuando la leucemia mielocítica crónica evoluciona a crisis blástica, se acompaña de otras alteraciones, que incluyen duplicación de la t (9;22), i(17q) y aneuploidías. La duplicación del cromosoma Ph+ puede deberse a la no separación o menos común a la formación de i(22),¹² observándose en el 10% de los casos en fase crónica, esta anomalía se asocia con un desarrollo más rápido hacia la fase aguda. En nuestros pacientes, durante la evaluación inicial, se presentaron dos casos con esta alteración. En estos pacientes la sobrevida fue de 41 y 7 meses.

El pronóstico con respecto a la evaluación citogenética ha sido estudiado, demostrándose que los pacientes que carecen de cromosoma Ph+, son generalmente jóvenes y cursan con enfermedad más agresiva. Se ha sugerido que esta condición es un síndrome mieloproliferativo diferente. En la población motivo de este informe, se encontró un paciente con cariotipo normal quien falleció tempranamente a los 5 meses.

En la población estudiada se encontraron 3 grupos de pacientes, con características citogenéticas bien referenciadas; el grupo "0" sin respuesta en el cultivo, al que se le ha dado poca importancia en la literatura. Sin embargo, este fenómeno es relevante, ya que ha sido una limitante en la aplicación de la citogenética en el manejo clínico de los pacientes con LMC. Creemos que este grupo requiere de un análisis más cuidadoso, puesto que el significado clínico y biológico de la incapacidad de crecimiento en cultivo no es claro. Aparentemente en nuestra serie es el grupo con peor pronóstico, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. El grupo "1" con presencia del cromosoma Ph+ con un pronóstico mejor, coincidiendo con lo reportado en otras series^{13, 14} y el grupo "2" con otras alteraciones (hiperdiploidías) con o sin Ph+ con pronóstico intermedio entre los otros grupos.

Es probable que la diferencia en sobrevida entre los pacientes tratados y no tratados se deba al tiempo de evolución previa de los pacientes tratados, es decir, que sea una resultante de observar al paciente en un periodo más tardío en la evolución natural de la enfermedad. Este dato es de interés para instituciones como la nuestra ya que nos permite diseñar nuevas estrategias terapéuticas para este grupo de pacientes.

En conclusión, independientemente del antecedente de haber recibido tratamiento antileucémico, es importante rea-

lizar un estudio citogenético, ya que tanto en nuestros datos, como en los de otros autores, la presencia de otras anomalías citogenéticas es indicadora de un peor pronóstico. Por otro lado es de gran interés el grupo de pacientes con cultivo celular sin respuesta, y que tampoco es evaluable en la observación directa, ya que este fenómeno parece indicar un peor pronóstico. Nos proponemos estudiar a este grupo con métodos de análisis molecular para determinar si a pesar de no obtener respuesta en el cultivo, también en estos pacientes se presenta la translocación 9;22 y si ésta se lleva a cabo en los mismos sitios de ruptura cromosómica ya mencionada con anterioridad, o si existe alguna otra anomalía, que nos permita explicar este comportamiento "in vitro", que aparentemente condiciona un pronóstico diferente.

Referencias

1. Lisker R, Pérez Chávez F, Casas L, Córdova Ma. S., Mutchnik O. Correlación entre datos clínicos, citogenéticos, y de laboratorio. *Rev Invest Clin (Méx)* 1980, 32: 187-192
2. Cobo A, Lisker R, Uribe M. Estudios citogenéticos en médula ósea en 185 pacientes con padecimientos hematológicos diversos. *Rev Invest Clin (Méx)* 1974; 26: 153-158.
3. Moorhead P, Nowell P, Mellman W, Battips D, Hungerford D. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960; 20: 613.
4. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; 53: 45-60.
5. Sei-ichi K, Sandberg A. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XXXIX Usual and unusual findings in Ph1-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1980, 46: 2227.
6. Hayata I, Sakurai M, Kakati S, Sandberg A. Chromosomes and leukemia. XVI Banding studies of chronic myelocytic leukemia, including five unusual Ph1 translocations. *Cancer* 1975; 36: 1177.
7. Bloomfield C. Contribution of cytogenetics and molecular biology to leukemia. Educational Booklet American Society of Hematology. 1988; 43-52.
8. Kokopka J, Watanabe S, Witte O. An aberration of the human c-abl protein K562 leukemia cells unmasks tyrosine kinase activity. *Cell* 1984; 37: 1035-1104.
9. Heisterkamp N, Stephenson J, Groffen J, et al. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1983; 306: 239-241.
10. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale R, Cananin E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. *Nature* 1985; 315: 552-554.
11. Berstein R. Cytogenetics of chronic myelogenous leukemia. *Sem Hematol* 1988; 25: 20-34.
12. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Seminars in Hematology* 1988; Vol 25 No 1: 49-61.
13. Sandberg A. The chromosomes in human leukemia. *Seminars in Hematology* 1986; Vol. 23, No 3 (July) 201-217.
14. Hagog M, Kantarjian M, Keating M, Walters R, Mc Credie K, Smith T, Talpaz M, et al. Clinical and prognostic features of Philadelphia chromosome negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1986; 58: 2023-2030.

TABLA I

DATOS HEMATOLÓGICOS DE PACIENTES TRATADOS

| CASO | LEUCOCITOS (x10 ⁹ /mm ³) | HEMOGLOBINA (g/dl) | PLAQUETAS (x10 ⁹ /mm ³) | BASOFILOS (x10 ⁹ /mm ³) |
|------|--|-----------------------|---|---|
| GMP | 154 | 13 | 430 | 3 |
| FAR | 262 | 11 | 196 | 2 |
| AEL | 18 | 14 | 341 | 182 |
| BAM | 19 | 11 | 459 | 1 |
| CTG | 63 | 13 | 558 | 1 |
| LJH | 132 | 11 | 1079 | 1 |
| MBG | 8 | 13 | 221 | 0 |
| AGA | 310 | 10 | 677 | 6 |
| BRR | 288 | 12 | 423 | 32 |
| DPG | 37 | 8 | 367 | 2 |
| CZR | 55 | 15 | 520 | 3 |
| ALR | 69 | 13 | 149 | 11 |

TABLA II

DATOS HEMATOLÓGICOS DE PACIENTES TRATADOS

| PACIENTE | LEUCOCITOS (x10 ⁹ /mm ³) | HEMOGLOBINA (g/dl) | PLAQUETAS (x10 ⁹ /mm ³) | BASOFILOS (x10 ⁹ /mm ³) |
|----------|--|-----------------------|---|---|
| AAC | 147 | 12 | 306 | |
| LMJ | 126 | 10 | 989 | 0 |
| LPA | 183 | 10 | 986 | 7 |
| CSA | 154 | 9 | 386 | 5 |
| OPT | 398 | 11 | 522 | 7 |
| LGC | 260 | 11 | 652 | 5 |
| SPB | 12 | 10 | 170 | 2 |
| MEG | 406 | 12 | 76 | 0 |
| GAA | 183 | 10 | 349 | 2 |
| LJM | 133 | 11 | 108 | 18 |
| BOL | 268 | 10 | 720 | 32 |
| SSS | 65 | 3 | 29 | 7 |
| AGR | 345 | 13 | 172 | 12 |
| MMC | 513 | 16 | 1010 | 5 |
| CGS | 157 | 9 | 289 | 3 |
| BOO | 136 | 13 | 602 | 10 |
| HCG | 347 | 9 | 444 | 30 |
| UUS | 160 | 15 | 434 | 0 |
| DMS | 118 | 9 | 89 | 0 |

TABLA III

PACIENTES SIN RESPUESTA

| CASO | ESTUDIO CITOGENÉTICO | SOBREVIDA (meses) |
|------|----------------------|----------------------|
|------|----------------------|----------------------|

TRATADOS

| | | |
|-----|---------------|----|
| MBG | SIN RESPUESTA | 17 |
| AGA | SIN RESPUESTA | 14 |
| BRR | SIN RESPUESTA | 2 |

NO TRATADOS

| | | |
|-----|---------------|----|
| MEG | SIN RESPUESTA | 1 |
| LMJ | SIN RESPUESTA | 15 |
| GAA | SIN RESPUESTA | 4 |
| AAC | SIN RESPUESTA | 20 |
| LJH | SIN RESPUESTA | 4 |

TABLA IV

PACIENTES CON Ph +

| CASO | ESTUDIO CITOGENÉTICO | SOBREVIDA (meses) |
|------|----------------------|----------------------|
|------|----------------------|----------------------|

TRATADOS

| | | | |
|-----|-----------|------|----|
| DPG | 46,XX,Ph+ | 71% | 20 |
| CZR | 46,XX,Ph+ | 100% | 8 |
| ALR | 46,XY,Ph+ | 100% | 7 |

NO TRATADOS

| | | | |
|-----|-----------|------|----|
| HCG | 46,XX,Ph+ | 5% | 40 |
| CGS | 46,XX,Ph+ | 28% | 36 |
| BOO | 46,XY,Ph+ | 64% | 36 |
| MMC | 46,XX,Ph+ | 36% | 9 |
| AGR | 46,XY,Ph+ | 53% | 16 |
| SSS | 46,XY,Ph+ | 100% | 1 |
| BOL | 46,XY,Ph+ | 100% | 29 |

% DE CLONAS CON LA ALTERACIÓN

TABLA V**PACIENTES CON Ph+ MÁS OTRAS ALTERACIONES**

| CASO | ESTUDIO CITOGENÉTICO | S O B R E V I D A (meses) | |
|--------------------|----------------------|------------------------------|----|
| TRATADOS | | | |
| GMP | 46,XY,Ph+ | 12% | |
| | Hiperdiploidías | 43% | 17 |
| FAR | 46,XY,Ph+ | 13% | |
| | Hiperdiploidías | 10% | 2 |
| AEL | 46,XX,Ph+ | 33% | |
| | Hiperdiploidías | 3% | 36 |
| ARJ | 46,XX,Ph+ | 33% | |
| | Hiperdiploidías | 25% | 21 |
| NO TRATADOS | | | |
| LPA | 46,XY,Ph+ | 25% | |
| | Hiperdiploidías | 25% | 9 |
| CSA | 46,XY,Ph+ | 40% | |
| | Hiperdiploidías | 13% | 27 |
| OPT | 46,XX,Ph+ | 24% | |
| | Hiperdiploidías | 4% | 8 |
| UUS | 46,XX,Ph+ | 67% | |
| | 46,XX,Ph+,Ph+ | 12% | 41 |
| DMS | 46,XY,Ph+,Ph+ | 5% | 7 |

% DE CLONAS CON LA ALTERACIÓN

TABLA VI**PACIENTES SIN Ph+**CASO ESTUDIO CITOGENÉTICO S O B R E V I D A
(meses)**TRATADOS**

| | | | |
|-----|-----------------|-----|----|
| CTG | 46,XX | 45% | |
| | Hiperdiploidías | 55% | 40 |
| BAM | 46,XX | 29% | |
| | Hiperdiploidías | 41% | |
| | Hipodiploidías | 30% | 21 |

NO TRATADOS

| | | | |
|-----|-----------------|-----|----|
| LCG | 46,XY | | 5 |
| SPB | 46,XY | 87% | |
| | Hiperdiploidías | 13% | 12 |

% DE CLONAS CON LA ALTERACIÓN

El diagnóstico y la clasificación en los trastornos psiquiátricos*

Carlos Campillo Serrano** ♦ Martha Romero** ♦ Rosa Díaz Martínez**

Resumen

En este trabajo se proporciona un panorama general de la evolución de los conceptos diagnósticos en psiquiatría, los métodos de investigación para mejorarlos, los logros obtenidos y los obstáculos que todavía hay que superar.

Sistematizar, clasificar y uniformar los trastornos mentales, no ha sido tarea fácil. Por esta razón, durante mucho tiempo se observó una gran variabilidad en la clasificación de la enfermedad mental, de acuerdo con la corriente de pensamiento de los autores, lo que dio lugar a la fragmentación de la especialidad, a su contaminación por las ideologías y al descrédito de los sistemas diagnósticos.

El desarrollo de la psicofarmacología y de los métodos epidemiológicos obligó a la necesidad de plantear un riguroso sistema diagnóstico que hiciera posible planear tratamientos, establecer pronósticos y diseñar medidas preventivas. Inglaterra fue la cuna del cambio, dada la situación local de la especialidad favorecida por la influencia de prestigiados profesores alemanes exiliados en ese país.

Algunos trabajos publicados a partir de 1972 ilustran el nuevo giro de la nosología. Desde entonces, ha habido una gran proliferación de trabajos en el área. La culminación de estas investigaciones está representada por el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana y por la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD-10). Desde su perspectiva, el diagnóstico no es sino una hipótesis provisional de trabajo, identificable en sus expresiones patológicas y útil para la comunicación entre los especialistas.

De manera paralela, se ha desarrollado otros métodos y procedimientos para lograr mayor precisión y consistencia en la observación y descripción de los fenómenos psicopatológicos, entre ellos la validación de los diagnósticos, que sigue siendo un reto para la nosología psiquiátrica.

Summary

This paper provides a general overview of the evolution of the diagnostic concepts in Psychiatry, of the research methods for future improvement, of the goals reached and of the deterrents that have to be surpassed.

Classification, standardization and systematization of mental disorders has not been an easy task. For this reason, during a long period of time a wide diversity in the classification of the mental illness that ran along with the thinking trend of each and everyone of the different authors has been observed. This resulted in a division of the specialty and in the contamination of its ideologies and also, it has damaged the reputation of the diagnosis.

The development of psychopharmacology and of the epidemiological systems made necessary the implementation of a strict diagnostic system that could make possible the planning of treatments, the establishment of prognosis and the design of preventive measurements. England was the cradle of this change due to the fact that the situation of the specialty availed itself of the influence of the prestigious and noteworthy German professors exiled in this country.

Since 1972, some of the material that has been published illustrates the new tendency of nosology. Since then, there has been a great proliferation of works in this field. The culminating point of these investigations is represented by the Diagnosis and Statistical Manual of the American Psychiatric Association and by the International Classification of Illnesses (ICD-10). From this point of view, diagnosis is just a provisional hypothesis of a work that can be identified because of its pathological expressions and which is also of help in the communication between specialists.

Along with the above, other methods and procedures have been developed with the purpose of reaching major accuracy and consistency in the observation and description of the psychopathological phenomena, among which the validation of the diagnosis is still a challenge for the psychiatric nosology.

* El trabajo se presentó en las XXX Jornadas Médicas de la Academia Nacional de Medicina, en Morelia, Mich., el día 10 de junio de 1992, en el simposio titulado "La psiquiatría clínica moderna".

** Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP), Calz. Méx. Xohimilco 101, colonia San Lorenzo Huipulco 1437, México, D.F.

El diagnóstico y la taxonomía de las enfermedades mentales son temas que han contribuido de manera notable a cambiar la estructura de la psiquiatría, a fomentar sus avances científicos y a fortalecer sus ligas con la medicina. La influencia que hoy tienen es muy significativa: en las revistas contemporáneas especializadas no existe ningún estudio de investigación clínica que se abstenga de describir con precisión el método empleado para el diagnóstico de los enfermos y el sistema taxonómico utilizado. Por su parte, los principales libros de texto modificaron sus contenidos de acuerdo con las nuevas clasificaciones de los padecimientos psiquiátricos.

Sin embargo, la importancia de estas contribuciones no ha trascendido al resto de la medicina sino que ha quedado sólo para consumo interno de la especialidad. Pese a su significado en el ámbito psiquiátrico, fuera de éste parecen aportaciones poco espectaculares. Así, entre los colegas médicos aún es frecuente la impresión de que los psiquiatras no nos ponemos de acuerdo respecto de la naturaleza de las enfermedades mentales, su diagnóstico y su manejo terapéutico. Esta impresión dista mucho de la realidad. Gracias a los avances de la taxonomía, las discrepancias entre las escuelas psiquiátricas no son hoy mayores a las que existen en otras especialidades médicas: lejos de abarcar concepciones globales de los padecimientos, se refieren más bien a aspectos de orden menor de estos, tales como métodos, estrategias y procedimientos de su manejo general.

Ante esta situación, parece conveniente proporcionar un panorama general de la evolución de los conceptos diagnósticos en psiquiatría, los métodos de investigación para mejorarlos, los logros obtenidos y los obstáculos que todavía hay que superar.

La enfermedad mental es un fenómeno complejo, que abarca la totalidad del individuo y que se expresa en diferentes lenguajes. Estos lenguajes cambian de acuerdo con la naturaleza del padecimiento y el área del paciente que resulta más afectada. Por ejemplo, la depresión, la angustia y los delirios actúan en la esfera subjetiva e íntima de la persona y de esa manera modifican sus vivencias y creencias. En cambio, la demencia y los tumores cerebrales ejercen su acción sobre la estructura cerebral, alterando las funciones mentales básicas como la memoria, el juicio y el sensorio. Algunos tipos de esquizofrenia, la corea y el síndrome de Tourette inciden sobre el sistema motor y provocan alteraciones en la marcha y el movimiento corporales. En enfermedades como la cleptomanía, el alcoholismo y la celotipia, donde los síntomas se manifiestan en la conducta y el comportamiento, no es fácil localizar el área afectada. Por último, vale la pena recordar que la expresión de la enfermedad mental también está teñida de componentes socioculturales, lo cual explica las variaciones de acuerdo con épocas y regiones, o según el sexo y el nivel económico.

Sistematizar, clasificar y uniformar todos los aspectos que involucra la enfermedad mental, no ha sido tarea fácil. Tampoco lo ha sido el darles una explicación comprensible y coherente. De ahí que durante mucho tiempo hayan proliferado las escuelas psiquiátricas y que cada profesor que escribía un libro de texto sintiese la necesidad de crear su propia clasificación y concepción de la enfermedad mental. Con ese propósito publicaron sus libros Kurt Goldstein, Karl Jaspers, Ludwig Binswanger y Sigmund Freud. Cada uno de ellos estaba afiliado a alguna corriente de pensamiento y por lo tanto dio lugar, dentro de la psiquiatría, a diferentes tendencias como: la organicista, la fenomenología, el existencialismo y el psicoanálisis. El resultado fue la fragmentación de la especialidad, su contaminación por las ideologías y el descrédito de los sistemas diagnósticos, sobre todo en Estados Unidos. Karl Menninger, uno de los psiquiatras norteamericanos más prestigiados, llegó a proponer incluso la desaparición de toda taxonomía.¹

El desarrollo de la psicofarmacología, cuyas primeras consecuencias terapéuticas fueron por demás sorprendentes, así como el esfuerzo de la epidemiología por reconocer y cuantificar los padecimientos mentales, obligaron a rectificar el camino hacia fines de la década de los sesenta. Se planteó entonces la necesidad de establecer un riguroso sistema diagnóstico que permitiera una buena comunicación entre los especialistas e hiciera posible planear tratamientos, establecer pronósticos y diseñar medidas preventivas. El movimiento se generalizó al mediar los ochenta y continúa con vigor hasta nuestros días.

Inglaterra fue la cuna del cambio, dada la situación local de la especialidad, enriquecida a partir de la Segunda Guerra Mundial con el exilio de un grupo de profesores alemanes, portadores de lo mejor de la psiquiatría mundial. Era aquella una psiquiatría matizada por el rigor científicos de Virchow y Kraepelin y por el carácter filosófico de Schneider y Jaspers, fundadores de la psicopatología moderna. Lo verdaderamente productivo de la emigración germana a Inglaterra fue el hecho de que no se redujo a un simple trasplante de médicos sino que estos, al entrar en contacto con la medicina inglesa, también se transformaron. Pronto abandonaron las tendencias metafísicas de su escuela e hicieron suya la tradición sajona, que se remonta al siglo XVII con Sydenham y llega a nuestros días con el empirismo de Karl Popper. Como es bien sabido, la medicina británica se ha caracterizado por su apego riguroso a la realidad clínica, su fundamento en la observación y la experimentación, y el rechazo sistemático de toda especulación filosófica. En el campo psiquiátrico, el mejor ejemplo de esto es el libro de Mayer-Gross,² el texto con mayor influencia en Inglaterra.

La publicación en 1972 de la monografía titulada *El Diagnóstico Psiquiátrico en Nueva York y Londres*³ ilustra el

nuevo giro de la nosología. La obra demostraba que las altas tasas de prevalencia de esquizofrenia reportadas en Estados Unidos con respecto a Inglaterra eran puro artefacto, debido al escaso rigor de los colegas norteamericanos para diagnosticar dicha enfermedad. Se trata de un estudio pionero en varios aspectos: primero, por ser una investigación internacional en la que colaboraron dos escuelas distintas con el propósito de resolver científicamente un problema práctico, al margen de sus discrepancias teóricas. Segundo, por utilizar los métodos y técnicas de la nueva psiquiatría clínica como son las entrevistas estructuradas, las escalas de cuantificación y la estadística. Y finalmente, por cuestionar, desde una perspectiva empírica, el procedimiento de la elaboración de un diagnóstico.

Otro trabajo que se desprende del anterior y que merece una mención especial, es el que llevó a cabo la Organización Mundial de la Salud en 1973, llamado 'Estudio Piloto Internacional de Esquizofrenia. Siguiendo la misma tónica, demostró que el padecimiento es universal y puede ser diagnosticado en cualquier cultura e idioma, siempre y cuando el procedimiento cumpla con ciertos lineamientos.

A partir de las investigaciones citadas, los trabajos de este tipo se multiplicaron y extendieron a casi todas las enfermedades mentales. La mayor parte de ellos han sido realizados por la psiquiatría norteamericana, que gracias al interés de sus líderes y a la cuantía de sus recursos, ha superado una posición de extremo rezago para colocarse a la cabeza en el campo nosológico.

La culminación de las investigaciones sobre diagnóstico está representada por el Manual Diagnóstico de la Asociación Psiquiátrica Americana,⁵ que hasta la fecha ha alcanzado un tiraje superior a los cuatrocientos mil ejemplares. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud publicó este año el International Classification of Diseases (ICD-10).⁶ Ambos manuales reflejan con fidelidad la postura de la moderna nosología psiquiátrica, cuyo interés fundamental es observar e identificar con rigor las manifestaciones psicopatológicas. Los dos declaran de manera explícita su posición antiteórica, renunciando a toda escuela que dé cuenta en forma totalitaria de la naturaleza de las enfermedades mentales. Asimismo, adoptan una actitud pragmática y se reducen a describir el comportamiento de los padecimientos mentales con la mayor objetividad posible. Desde su perspectiva, el diagnóstico no es sino una hipótesis provisional de trabajo, identificable en sus expresiones patológicas y útil para la comunicación entre los especialistas.

Para lograr mayor precisión y consistencia en la observación y descripción de los fenómenos psicopatológicos se han elaborado y desarrollado una serie de métodos y procedimientos entre los que destacan los siguientes: a) definiciones operacionales, que en contraste con las conceptuales, no son

abstractas ni totalizadoras sino concretas, limitantes y excluyentes, reduciendo el fenómeno a unidades bien definidas; b) entrevistas estructuradas y semiestructuradas que exigen una rigidez extrema en la formulación de las preguntas, con objeto de evitar variaciones en las respuestas e interpretaciones; c) escalas de cuantificación de síntomas, que hacen posible la medición de los fenómenos, y d) complejas técnicas estadísticas, que permiten hacer diagnósticos por computadora. Con la aplicación de estos métodos se han alcanzado altos índices de confiabilidad en el diagnóstico, cuya precisión llega a ser superior a la que consiguen los cardiólogos interpretando un mismo electrocardiograma o dos neumólogos frente a una placa de tórax. A manera de breve recordatorio, permítaseme señalar que se entiende por confiabilidad el grado de coincidencia que alcanzan dos observadores al describir o interpretar un fenómeno. En el cuadro 1 se pueden observar los índices de confiabilidad que alcanzaron dos observadores en algunos diagnósticos psiquiátricos.⁷ Se trata de un estudio multinacional en el que participaron 18 países y se utilizó una entrevista estructurada.

Cuadro 1

Índices de correlación entre observadores en diferentes categorías diagnósticas

| Diagnóstico | Kappa | Acuerdo |
|------------------------------|-------|---------|
| Síndrome orgánico cerebral | 0.90 | 98.3 |
| Síndrome depresivo | 0.95 | 97.6 |
| Síndrome obsesivo compulsivo | 0.94 | 99.7 |
| Crisis de angustia | 0.94 | 98.4 |
| Desorden esquizofrénico | 0.91 | 98.8 |

Fuente: Wittchen et. al. Ref. N° 6.

Además de la confiabilidad de los diagnósticos, la nueva nosología ha hecho otras aportaciones al desarrollo de la psiquiatría. Así, ha unificado la especialidad en torno a un sistema clasificatorio, pues a pesar de que parece haber una competencia entre el de la Asociación Psiquiátrica Americana y el de la Organización Mundial de la Salud, las discrepancias son de orden menor y la tendencia es hacia la uniformidad. Tal como se muestra en el cuadro 2, en donde se observa el grado de concordancia que se alcanza en los diagnósticos para abuso de drogas, al utilizar los dos sistemas.⁸ Por otro lado, la nosología también ha creado toda una estructura de soporte que permite el desarrollo de disciplinas como la genética, la psicofarmacología y la epidemiología. Asimismo, ha abarcado áreas antes relegadas, por ejemplo, la clasificación de los padecimientos infantiles y geriátricos. Por último, la nosología ha abierto toda una línea de investigación para el conocimiento de la psicopatología, investigación que cuenta ya con tradición y tecnología propias.

Cuadro 2

Índices de correlación entre el Manual de la Asociación Psiquiátrica Americana, DSM-III-R y el de la Organización Mundial de la Salud, ICD-10 con respecto al diagnóstico de abuso y dependencia a drogas

| | Kappa |
|----------------------------|-------|
| Dependencia al alcohol | 0.81 |
| Dependencia a cannabis | 0.48 |
| Dependencia a opioides | 0.82 |
| Dependencia a estimulantes | 0.46 |

Fuente: Cotter et al. Ref. n.º 7.

Hasta ahora, el gran reto de la nosología psiquiátrica es la validación de los diagnósticos. Se trata de un concepto que ha desarrollado *in extenso* la psicología psicométrica y que consiste en demostrar que la existencia de un fenómeno es real. En medicina, el diagnóstico del cáncer pulmonar y la úlcera duodenal resultan buenos ejemplos para ilustrar el proceso de validación. En el primero, la biopsia demuestra sin lugar a dudas la existencia de neoplasia, independientemente de si el cuadro clínico se expresó con hemoptisis o tos. En el segundo caso, una endoscopia indica la presencia del lecho ulceroso (al margen de que los síntomas predominantes hayan sido el dolor o la dispepsia). Lejos de depender exclusivamente de las características del cuadro clínico que, como es bien sabido, siempre son cambiantes; en ambos casos la enfermedad se hace patente mediante un procedimiento objetivo y concreto. Este procedimiento es lo que se denomina validación.

Es pertinente destacar que la validación pudo llevarse a efecto en los dos ejemplos aludidos gracias a que de ambas enfermedades se conoce la etiología. Esta situación está muy lejos de darse en el ámbito psiquiátrico, ya que de la mayoría de los trastornos mentales se desconocen las causas. En nuestra especialidad, para alcanzar la validez diagnóstica se utilizan otros criterios, los cuales se desprenden del trabajo ya clásico de Robins y Guze, realizado en 1970.⁹ Dichos criterios son: la descripción clínica de los síndromes, la demostración de que cada síndrome es único y tiene límites con respecto de otros, el curso e historia natural de la enfermedad, la trayectoria de los antecedentes familiares, las pruebas de laboratorio y la respuesta al tratamiento. En los últimos tiempos, gran parte de la investigación se ha normado por estos criterios, pero hasta ahora poco se ha logrado.

Con respecto a los dos primeros, la descripción clínica de los síndromes y sus fronteras frente a otras enfermedades, podemos decir que no se han obtenido los resultados que prometían las técnicas estadísticas y de computación.^{10,11} Ya que no han podido aislar nuevos síndromes, como tampoco trazar los límites entre las diferentes clases de cuadros depresivos o entre la depresión y algunos tipos de esquizofre-

nia, perviven las antiguas descripciones, elaboradas por las grandes figuras de la psiquiatría.¹²

Por su parte, los estudios de seguimiento de la evolución de las enfermedades son muy alentadores, pues intentan formular pronósticos. Se han efectuado sobre todo a propósito de la esquizofrenia, el alcoholismo y los trastornos afectivos, padecimientos todos ellos en los que han conseguido identificarse ciertos lineamientos generales. No obstante, aún estamos lejos de tener una prueba fehaciente de validez, en vista del carácter habitualmente crónico de la patología mental, carácter que exige estudios de seguimiento a largo plazo, con estrategias sumamente complejas.¹³

En lo que corresponde a la investigación de la patología según la historia familiar, se han obtenido resultados interesantes en torno al alcoholismo, la esquizofrenia y los padecimientos afectivos, aunque tampoco ese criterio ha podido erigirse en prueba reconocida de validez.^{14,15}

Para concluir con el análisis de los criterios empleados en la validación del diagnóstico, cabe mencionar que los dos últimos, las pruebas de laboratorio y la respuesta al tratamiento, hasta hoy sólo constituyen caminos prometedores.¹⁶

Aunque en la mayoría de los cuadros mentales existen elementos suficientes para considerarlos entidades nosológicas y utilizarlos como punto de referencia, aún falta que cumplan con los requisitos de validez. El asunto es tan evidente que en las clasificaciones ya mencionadas de la APA y la OMS, se habla de desórdenes mentales y no de padecimientos o enfermedades, toda vez que el término desorden expresa algo más general y ambiguo. Ambas instituciones aclaran que sus manuales describen síndromes, en el sentido más clásico de la palabra, y aceptan que las enfermedades mentales son fenómenos cuya etiología es múltiple y que pueden identificarse a partir de grupos de signos considerados como una unidad en tanto que guardan una fuerte asociación entre sí.

El diagnóstico y la taxonomía psiquiátricos están lejos de tener la perfección que caracteriza a otras áreas científicas. En química, por ejemplo, la tabla periódica de los elementos constituye el sistema clasificatorio más exacto que se ha creado, en virtud de que reserva un lugar incluso para los elementos que todavía no se conocen. Sin embargo, como señala Karl Hempel, eminente epistemólogo de la Universidad de Princeton, un sistema taxonómico no sólo debe calibrarse a la luz de una meta ideal, sino a partir del grado de desarrollo de la disciplina que representa, para después valorar la utilidad de su aplicación.¹⁷ En este sentido, la nosología psiquiátrica parece que cumple su cometido.

Referencias

1. Menninger K. *The Vital Balance: The Life Process in Mental Health and Illness*, Viking Press, New York, 1963.
2. Slater E, Roth M. *Mayer-Gross' Clinical Psychiatry*, ed 3 revised, Williams & Wilkins, Baltimore, 1977.

3. Cooper J E, Kendell R E, Gurland B J, Sharpe L, Copeland J R, Simon R. *Psychiatry Diagnosis in New York and London*. Maudsley Monograph No 20, Oxford University Press. London, 1972.
4. WHO. *The International Pilot Study of Schizophrenia, Vol 1*. World Health Organization Geneva, 1973.
5. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd Edition, revised) (DSM III-R)* American Psychiatry Association, Washington 1987.
6. WHO. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization, Geneva, 1992.
7. Wittchen H U, Robins L N, Cottler L B, et al. Cross-cultural Feasibility, Reliability and Sources of Variance of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Br J Psychiatr* 1991;159:645.
8. Cottler L B, Robins L N, Grant B F, et al. The CIDI-Core Substance Abuse and Dependence Questions: Cross-cultural and Nosological Issues. *Br J Psychiatry* 1991;159:653.
9. Robins E, Guze S B. Establishment of diagnostic validity in psychiatry illness: Its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:938.
10. Grayson D A. Can categorical and dimensional views of psychiatric illness be distinguished? *B J Psychiatry* 1987;151:355.
11. Grove W M, Andreasen N C. Quantitative and Qualitative distinctions between psychiatric disorders. En: Lee N Robins, James Barrett (eds) *Validity of Psychiatric Diagnosis*. Raven Press, 127, New York, 1989.
12. Kendell R E. Clinical validity. En: Lee N Robins, James Barrett (eds). *Validity of psychiatric Diagnosis*. Raven Press, 305, New York, 1989.
13. Beiser M. Temporal stability in the major mental disorders. En: Lee N Robins, James Barrett (eds) *Validity of Psychiatric Diagnosis*. Raven Press, 77, New York, 1989.
14. Weissman M M, Gershon E S, Kidd K K, et al. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:13.
15. Baron M, Gruen R, Rainer J D, et al. A family study of schizophrenic and normal control probands: Implications for the spectrum concept of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985; 142:447.
16. Klein D F. The pharmacological validation of psychiatric diagnosis. En: Lee N Robins, James Barrett, (eds) *Validity of Psychiatric Diagnosis*. Raven Press, 203, New York, 1989.
17. Zubin J. Classification of the behaviour disorders. *Ann Rev Psychol* 1967;18:373.

Reflexión hipocrática

Es dura tarea adquirir conocimientos con precisión tal, que sólo se cometan pequeños errores aquí y allá. Por mi parte, elogiaría entusiastamente al médico que cometa pequeños errores (el acierto puede ser visto pocas veces), ya que a la mayoría de los médicos le sucede, en mi opinión, lo mismo que a los malos timoneles. En efecto, cuando estos cometen errores mientras pilotean con tiempo calmo, no quedan al descubierto. Cuando los envuelve una gran tormenta con un viento violento, en cambio, es evidente para todos los hombres que es por causa de la ignorancia y error de los timoneles que se ha perdido la nave. Así también los malos médicos —que son la mayoría—, cuando tratan a hombres que no tienen nada grave, cometen los peores errores sin producir efectos terribles (es el caso de la mayoría de las enfermedades, que afectan al hombre con mucha mayor frecuencia que las enfermedades graves). Al equivocarse en esas situaciones, los errores no son manifiestos a los profanos. Pero cuando se encuentran con una enfermedad de gran magnitud, violenta y peligrosa, entonces sus errores y su falta de conocimientos técnicos, resultan evidentes a todos. Y en efecto, los castigos en cada caso no tardan mucho en llegar, sino que se presentan rápidamente.

Hipócrates,

De la medicina antigua, versión de Conrado Eggers Lan.
Bibliotheca Scriptorvm Graecorum et Romanorum Mexicana,
UNAM, México, 1987.