



Volumen 8, Número 1, Agosto 2004

Expertos Invitados

COMORBILIDAD PSIQUIATRICA EN PACIENTES CON OBESIDAD MORBIDA INTERVENIDOS DE CIRUGÍA BARIATRICA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Juan Antonio Guisado Macías

Médico-Psiquiatra en un Centro Ambulatorio. Trastornos Alimentarios

Calidad de vida y obesidad mórbida

La Organización Mundial de la Salud define la calidad de vida como un estado de completo bienestar físico, mental y social.¹ Otros autores la han definido sobre la base de las necesidades en cuatro áreas fundamentales en la vida: 1) necesidades biológicas básicas (sueño, comida, sexo, salud, adecuadas condiciones físicas), 2) necesidad de contacto con otras personas, 3) necesidad de variedad en las actividades diarias y 4) necesidad de actividades con sentido y provechosas para la vida.²

Los pacientes con obesidad, y muy especialmente los que tienen obesidad mórbida, tienen muchas alteraciones en funciones físicas corporales que limitan su calidad de vida (respiración entrecortada, trastornos del sueño, hambre patológica, deterioro en las relaciones sexuales, sudoración excesiva, incontinencia urinaria, incapacidad para el aseo personal y limitaciones en la deambulación). Todo este tipo de problemas descritos en pacientes con obesidad mórbida se relacionan con el exceso de peso.³⁻⁵ Los pacientes que son sometidos a cirugía de reducción gástrica son considerados una buena población para estudiar el efecto de la pérdida de peso en la calidad de vida, ya que el tratamiento quirúrgico generalmente resulta en una importante pérdida de peso.⁶⁻⁹ Como cambios más directos en la calidad de vida tras la cirugía se han definido aumento en la tasa de empleo, disminución del ausentismo laboral y del dolor físico, con aumento de la interacción social.¹⁰⁻¹⁵ En otros estudios también se ha descrito empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes intervenidos.^{16,17}

Para la evaluación de la calidad de vida existen dos tipos de instrumentos de medida: los llamados "específicos" especialmente diseñados para valorar la calidad de vida en la obesidad; y los llamados "genéricos", los cuales se utilizan para valorar la calidad de vida en trastornos crónicos.¹⁸ El criterio de elección de un tipo u otro no es bien conocido, y se pueden utilizar en forma complementaria. A favor de los instrumentos específicos está el hecho de que son más sensibles para la detección de cambios clínicos que puedan existir en la enfermedad en estudio. Con los genéricos se pueden valorar mejor los cambios inesperados de cualquier enfermedad o estado de salud, además de facilitar la comparación entre diferentes subgrupos de la población general.¹⁵

Conducta alimentaria y obesidad mórbida

Los pacientes con obesidad mórbida son considerados psicológicamente diferentes, quizá porque ellos no pueden disciplinar sus hábitos alimentarios de la misma forma que el resto de la población general. Aunque la existencia de obesidad mórbida no necesariamente indica patología psiquiátrica, se considera que la existencia de determinados patrones de comportamiento y modelos de personalidad influyen en la ingesta calórica y en el gasto de energía, y

consecuentemente en la pérdida de peso. La identificación de estos factores es de gran importancia en la evaluación psiquiátrica de estos enfermos.¹⁹

Los trastornos alimentarios y las conductas alimentarias anómalas son elementos comunes en pacientes con obesidad mórbida. Se han descrito en estos enfermos mayor tasa de trastorno por atracón (*binge eating disorder*), bulimia nerviosa, síndrome de ingesta nocturna (*night eating syndrome*), trastorno alimentario nocturno (*nocturnal eating disorder*), exceso de ingesta hídrica, insatisfacción corporal y comportamiento alimentarios desestructurados. Este tipo de pacientes podrían estar en riesgo de tener una ganancia de peso importante tras la cirugía.^{5,20,21} También se ha descrito que los pacientes que demandan el tratamiento quirúrgico presentan una conducta alimentaria más desestructurada, con predominio de elementos de desinhibición y sensación de hambre continua, que hacen que con más probabilidad soliciten el tratamiento.¹⁵

La insatisfacción corporal es uno de los malestares psicológicos más importantes en estos pacientes. Sienten asco por sus cuerpos y piensan que el resto de la gente los ve con desprecio, lo que dificulta sus relaciones interpersonales.^{22,23}

Aunque la pérdida de peso tras la cirugía es al principio muy satisfactoria en la mayoría de los pacientes se ha descrito que el mantenimiento de dicha pérdida es menos importante a lo largo del tiempo.²⁴⁻²⁸ En este sentido se indica que hay pacientes que tienen conductas alimentarias anómalas que afectan el resultado quirúrgico, como puede ser una ingesta importante de líquidos y comida (dulces y alimentos de alto contenido calórico) con la consiguiente pérdida insuficiente de peso.²⁹⁻³¹

Psicopatología y obesidad mórbida

En líneas generales se ha descrito que entre 30% y 50% de los pacientes con obesidad mórbida que son evaluados en programas de cirugía gástrica presentan patología psiquiátrica susceptible de estudio y tratamiento.^{5,11,32,33} Presentan mayor probabilidad de ser diagnosticados por depresión mayor, agorafobia, fobia simple, trastorno por estrés postraumático, bulimia nerviosa, trastorno por atracón y uno o más trastornos de la personalidad (fundamentalmente histriónico, *borderline*, pasivo-agresivo y evitativo). También se ha visto asociación entre el trastorno por estrés postraumático e historia de abuso sexual. El nuevo concepto de trastorno alimentario, el trastorno por atracón (pacientes que comen de forma compulsiva y en mayores cantidades sin utilizar mecanismos compensatorios) está asociado hasta en un 30%.³⁵

Tras la cirugía, los síntomas psicológicos suelen mejorar a medida que se pierde peso;^{23,36,37} si bien algunos estudios destacan un empeoramiento del estado psicológico, con predominio de reacciones depresivas.^{38,39}

La edad de inicio de la obesidad en la infancia se ha relacionado con mayor cantidad de síntomas psicológicos, lo que apoya la idea de que este tipo de obesidad es más refractaria al tratamiento.⁴⁰

Personalidad y obesidad mórbida

Diferentes estudios analizaron la personalidad de los pacientes con obesidad mórbida. Por un lado, ciertos estudios no encuentran una personalidad específica;^{41,42} por otro, están los que detectaron personalidades patológicas y las relacionan con el pronóstico posquirúrgico. En este sentido hay artículos que han encontrado una mayor tasa de trastornos de la personalidad pasiva-agresiva, dependientes y de inestabilidad emocional.^{5,43-45} Según este planteamiento el enfermo tendría una apariencia pasiva en su vida diaria, expresándose hostil y con poco control de sus impulsos en determinadas situaciones.⁴⁶

Asimismo, el paciente con obesidad mórbida que busca tratamiento para su obesidad se define como un enfermo con mayor tasa de trastornos de la personalidad,⁴⁷ que hace que busque el tratamiento con más frecuencia.⁴⁸ En este sentido se intentó correlacionar el perfil preoperatorio del enfermo con la evolución tras la cirugía, de manera que ciertos trastornos de la personalidad se relacionaron con insuficiente pérdida de peso,^{11,49} entre ellos personalidades psicopáticas y límite,⁵⁰

que dificultarían la adaptación del paciente a los nuevos hábitos alimentarios impuestos por la cirugía.

Relaciones de pareja y obesidad mórbida

La obesidad mórbida está asociada con un gran número de problemas sociales debido a los prejuicios existentes hacia la obesidad en la cultura occidental. Las personas obesas son menos aceptadas en los colegios, tienen más dificultades para encontrar trabajo y cuando lo encuentran sus salarios son menores a los de personas con peso normal.⁵¹ Así, se han descrito altas tasas de dificultades en las relaciones interpersonales y en la vida sexual de estos enfermos,⁵² con sentimientos de desmoralización ante los prejuicios y la intolerancia social.

La relación de pareja es muy importante en el enfermo con obesidad mórbida que es candidato a cirugía gástrica para perder peso. Se ha descrito que para un buen resultado posquirúrgico es necesario un entorno social, familiar y de pareja adecuado,¹⁹ incluso algunos centros han llegado a afirmar que la falta de apoyo social debería ser considerada una contraindicación para la cirugía.⁵³

Gran número de autores han apuntado que las familias de pacientes obesos están alteradas emocionalmente,^{33,41,54} y han descrito importantes tasas de inestabilidad matrimonial,^{55,56} las que podrían crear dificultades para perder peso tras la cirugía.⁵⁷

Valoración clínica de los pacientes antes de ser intervenidos

El equipo multidisciplinario es el más adecuado para el estudio de los pacientes con obesidad mórbida. El cirujano, internista, endocrinólogo, psiquiatra, fisioterapeuta, enfermero y anestesista son los principales profesionales que se ven involucrados para un correcto manejo y tratamiento de los pacientes.

La función del psiquiatra en la evaluación del paciente con obesidad mórbida es determinar qué opción de tratamiento es la más adecuada desde el punto de vista psicológico del enfermo, analizar si existe contraindicación psiquiátrica a la intervención quirúrgica y dar asesoramiento al paciente respecto del tratamiento y seguimiento posquirúrgicos. Para todo esta compleja evaluación se recomienda la realización de entrevistas clínicas, tests psicológicos y valoración del comportamiento del enfermo por un mínimo de tres meses antes de la operación.^{19,58,59} 7.

Entrevista clínica

Es el principal elemento de la valoración psiquiátrica. En este proceso se debe obtener información sobre el problema de peso, intentos anteriores para perder peso y estados psicológicos previos del paciente, expectativas y actitud hacia todas las opciones de tratamiento. En este sentido, una entrevista semiestructurada es lo más adecuado para esta evaluación.

Al principio de la entrevista se debe calmar y tranquilizar al paciente, explicarle la necesidad de la valoración psiquiátrica antes de ser intervenido para evitar prejuicios y recelos en la entrevista.

Historia del peso: el enfermo debe describir cómo han sido los cambios en su peso desde la infancia, con especial interés en el inicio de la enfermedad, la existencia de factores estresantes y pérdidas afectivas relacionadas con el peso, el peso más bajo y el peso más alto que ha tenido a lo largo de su edad adulta y su peso actual. Los antecedentes familiares de obesidad también son muy importantes.

Intentos de pérdida de peso y tratamientos previos: es importante preguntar al paciente el número de veces que realizó tratamiento para perder peso, así como los métodos que empleó (dieta, ejercicio, medicación, cirugía, tratamiento psicológico). La cantidad de pérdida de peso en relación con el método utilizado también puede ser de interés, así como qué factores dificultaron la pérdida de peso con algunos métodos. En este sentido se puede conocer qué actitud y manejo mantiene el enfermo en cuanto a su problema de peso.

Hábitos alimentarios: los enfermos deben saber describir cómo es el patrón de alimentación que

realizan diariamente, incluidas frecuencia y composición (tipo de comida y cantidad), así como posibles desencadenantes de períodos de sobreingesta alimentaria. Es de ayuda que el enfermo realice una lista de los alimentos consumidos en el día anterior.

Síntomas de trastornos alimentarios: los pacientes con obesidad mórbida a menudo presentan síntomas (actuales o pasados) asociados con trastornos alimentarios, como atracones, vómitos, abuso de laxantes y ayuno. Si persisten estos síntomas se debe contraindicar el tratamiento quirúrgico hasta un estudio y tratamiento más exhaustivo del enfermo.

Actividad física: los datos más importantes relacionados con el ejercicio físico son los que tienen relación con la actividad física cotidiana (caminar, subir o bajar escaleras, ir de compras), sin menospreciar la actividad física programada (gimnasia, tenis, correr).

Expectativas del enfermo ante el tratamiento: algunos pacientes quieren ser intervenidos sobre la base de motivaciones erróneas, como evitar el fracaso del matrimonio, intentar perder una cantidad de peso irreal, para experimentar cambios drásticos en su vida con la pérdida de peso o ser pasivo ante el tratamiento. Otros enfermos se consideran fracasados para conseguir una adecuada pérdida de peso. Este tipo de actitudes y expectativas deben ser aclaradas antes de iniciar el tratamiento.

Antecedentes psiquiátricos: se debe averiguar la historia psiquiátrica previa así como cuál es el estado mental actual del paciente. Los antecedentes familiares psiquiátricos pueden ser de interés. Ciertos diagnósticos psiquiátricos –como psicosis, dependencia de drogas, cuadros ansiosos o depresivos graves, trastornos de la personalidad (impulsivos), retraso mental y demencias– pueden ser una contraindicación para el tratamiento quirúrgico.

Historia social: una pequeña historia del ámbito social donde vive el enfermo puede ayudar a completar la entrevista, con especial interés en la situación de pareja y su satisfacción con ella, comportamiento sexual, situación laboral y actividades de tiempo libre, historia de abuso (físico o psíquico) y acontecimientos vitales. Por ejemplo, podría ser importante resolver ciertas dificultades (como los problemas de pareja) antes de iniciar el tratamiento.

2. Tests psicológicos

Añadidos a la entrevista clínica, los tests psicológicos pueden servir de ayuda en el estudio de estos enfermos. Entre los que podemos utilizar se encuentran aquellos que valoran la *conducta alimentaria*, como The Eating Disorder Inventory 1 y 2,^{60,61} The Binge Eating Scale,³⁴ The Three Factor Eating Questionnaire;²² el *estado psicológico* puede evaluarse con The Symptom Check List 90 Revised,⁶² la Escala de Depresión de Beck,⁶³ la Escala de Depresión de Hamilton;⁶⁴ la *personalidad*, con The Millon Clinical Multiaxial Inventory-II,⁶⁵ The Minnesota Multiphasic Personality Inventory,⁶⁶ The International Personality Disorders Examination;⁶⁷ así como estudios más específicos de las *relaciones de pareja* o de la *calidad de vida*.

Nunca se debe cometer el error de que los resultados de los tests psicológicos sustituyan los datos obtenidos en la entrevista clínica. Solo servirían de apoyo a los datos obtenidos primariamente.

3. Manejo del comportamiento del individuo

Es necesario monitorizar los hábitos alimentarios y el ejercicio físico diario durante la fase de valoración clínica como ayuda para completar el estudio del paciente.

Factores clínicos y cambios psicosociales asociados a la pérdida de peso tras la cirugía

Una vez realizada la intervención quirúrgica, la preocupación de los clínicos es analizar qué variables se asocian con buen o mal pronóstico de la pérdida de peso. En este sentido se ha descrito que la pérdida de peso es mayor cuanto más peso tenga el paciente el día que es intervenido^{49,68,69} y cuanto más joven es.⁴⁹ Aunque la pérdida de peso al principio de la intervención es satisfactoria, muchas investigaciones apuntan a que el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo no es tan satisfactoria.^{20,24-28}

Los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía de reducción gástrica son considerados una buena población para estudiar el efecto de la pérdida de peso en su funcionamiento psicosocial, ya que el tratamiento quirúrgico generalmente resulta en una importante pérdida de peso.⁶⁻⁸

La mejoría psicológica que se produce en estos enfermos tras la cirugía se describió como independiente de la técnica quirúrgica, lo que sugiere que la psicopatología preoperatoria es un simple resultado de la obesidad mórbida y que puede ser reversible con una satisfactoria pérdida de peso.⁶⁹⁻⁷² En este sentido algunos estudios encontraron mejoría en la satisfacción corporal,^{60,73,74} en la calidad de vida^{15,75} y estabilidad de la estructura de la personalidad (disminuyen los elementos de inestabilidad emocional, inseguridad y dependencia)⁴⁵ en pacientes con adecuada pérdida de peso.

Pacientes

Se realizó un estudio transversal en el que fueron valorados psiquiátricamente 100 pacientes con obesidad mórbida (85 mujeres, 15 hombres) sometidos a cirugía de reducción gástrica (gastroplastia vertical con bandas) para perder peso, en la unidad de obesidad clínica del Hospital Clínico Universitario San Carlos, de Madrid. A pesar del pequeño número de pacientes con sexo masculino, al final del estudio realizaremos una comparación entre los resultados obtenidos para ambos sexos, centrándonos fundamentalmente en el estudio de la población femenina para los resultados obtenidos.

Antes de la intervención quirúrgica todos los pacientes fueron valorados por dos psiquiatras del Servicio de Interconsulta y Psiquiatría de Enlace, sin que se objetivase patología psiquiátrica ni contraindicación a la cirugía gástrica. Tras la cirugía, los pacientes eran derivados por el servicio de endocrinología, aproximadamente un año y medio después, para realizar una valoración psiquiátrica y detectar aquellos enfermos en riesgo de presentar patología psíquica que fueran susceptibles de tratamiento o seguimiento clínico. Una vez evaluados, si no presentaban patología manifiesta se les daba el alta psiquiátrica y seguían bajo control por endocrinología y cirugía.

Entrevista clínica psiquiátrica

Una vez operado el paciente y valorado por el endocrinólogo, se derivaba al servicio de psiquiatría, donde se procedía a la valoración clínica. A cada paciente se le explicaba la necesidad de valoración psiquiátrica una vez que eran intervenidos.

La *entrevista clínica* inicial era la habitual ante cualquier paciente psiquiátrico. Se procedía a valorar: edad, estado civil (soltero, casado, separado o divorciado, viudo), núcleo familiar (se valoraba en número de personas y parentesco familiar), existencia de pérdidas afectivas (fallecimientos, hijos fuera de casa, etc.), relación de pareja (si era negativa, se valoraba duración y relación con el problema de sobrepeso), nivel de estudios (primarios, medios, superiores), situación laboral (activa, sin empleo, ama de casa), antecedentes personales psiquiátricos, antecedentes personales médicos, antecedentes familiares, edad de inicio de la obesidad [se marcó el punto de corte de la edad de inicio de la obesidad entre 12 y 13 años para identificar el inicio de la obesidad en la infancia (antes de los 12 años) o en la adolescencia/adulto joven (después de los 13 años)]; esta separación se realizó para valorar las diferencias encontradas en el estado mental de los pacientes intervenidos según el inicio de la obesidad], motivo de la cirugía (por malestar/riesgo físico, psíquico o ambos), día de la intervención quirúrgica e índice de masa corporal (IMC) (peso en kg/talla en m²), día de la primera valoración psiquiátrica e IMC, tiempo entre cirugía y valoración psiquiátrica, diagnóstico psiquiátrico, tratamiento (psicológico, farmacológico, hábitos alimentarios).

Después de la valoración clínica el paciente procedía a rellenar los siguientes *cuestionarios*:

*Escala de Calidad de Vida de Lancashire.*⁷⁶ Entrevista genérica para valorar la calidad de vida en pacientes con enfermedades crónicas. Consta de 9 dominios en los que se valora: trabajo y educación, tiempo libre y participación en actividades recreativas, religión, finanzas, alojamiento,

problemas legales y seguridad ciudadana, relaciones familiares, relaciones sociales y salud. Estos dominios son evaluados con una Escala de Satisfacción con la Vida que va de 1 (no puede ser/estar peor) a 7 (no se puede ser/estar mejor). Además la entrevista consta de otras áreas como calidad de vida percibida (es un promedio de la suma de todos los ítems de los primeros nueve dominios), bienestar general, afectividad positiva, afectividad negativa, autoestima positiva, autoestima negativa, opinión del paciente de su calidad de vida, opinión del clínico de la calidad de vida del paciente y los ingresos mensuales del paciente.

*The Binge Eating Scale.*³⁴ Es una entrevista estructurada de 16 ítems diseñada para estudiar la conducta de los atracones y pensamientos asociados en población obesa. Identifica los pacientes que no tienen esta conducta de los que sí los tienen (moderados o graves).

*The Three Factor Eating Questionnaire.*²² Es un cuestionario de 51 puntos que mide los aspectos emocionales de la conducta alimentaria según tres factores: restricción (factor I), desinhibición (factor II) y hambre (factor III).

*The Bulimia Investigatory Test-Edinburgh.*⁷⁷ Es una escala autoaplicada desarrollada para la detección y descripción de la sintomatología bulímica en los pacientes con trastornos alimentarios. Consta de una subescala de síntomas y otra de gravedad.

*The Eating Disorder Inventory.*⁶⁰ Es un cuestionario de 64 puntos desarrollado para valorar diversos aspectos relacionados con la conducta alimentaria, el peso, la silueta y otros factores psicológicos en los pacientes con trastornos alimentarios. Consta de las siguientes escalas: tendencia o impulso a la delgadez, bulimia, insatisfacción corporal, ineficacia, perfeccionismo, desconfianza interpersonal, conciencia interoceptiva y miedo a madurar. Como parámetro de disfunción alimentaria global está el EDI Total, que es la media aritmética de los 64 puntos.

*The Symptom Check List 90 Revised.*⁶² Es una entrevista autoadministrada que cuenta con 90 ítems que valoran el malestar psicológico de la semana previa. La forman las siguientes escalas: somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo. Como parámetro de funcionamiento global está el Índice de Gravedad General (GGI) que es la media aritmética de los 90 ítems.

*Inventario Clínico Multiaxial de Millon.*⁶⁵ Consta de 13 categorías de personalidad (esquizoide, fóbica, dependiente, histriónica, antisocial, agresivo-sádica, compulsiva, pasivo-agresiva, autodestructiva, esquizotípica, límite y paranoide) y de 9 síndromes clínicos (ansiedad, histeriforme, hipomanía, neurosis depresiva, abuso de alcohol, abuso de drogas, pensamiento psicótico, depresión mayor y trastorno delirante) que valoran los ejes II y I, respectivamente, según criterios DSM- III-R (APA, 1987). El contenido de este instrumento deriva de la teoría biopsicosocial de Millon sobre la personalidad patológica y escalas de síntomas según la creencia de Millon de que los trastornos del eje I son extensiones del estilo de personalidad básica de una persona.

*The Enriching & Nurturing Relationship Issues, Communication & Happiness.*⁷⁸ Es un instrumento usado para examinar problemas en las relaciones de pareja. Consta de 115 ítems [puntuados de 1 (muy en desacuerdo) a 5 (muy de acuerdo)] y 12 categorías: distorsión idealista, satisfacción marital, personalidad, comunicación, resolución de conflictos, manejo financiero, actividades de tiempo libre, relaciones sexuales, hijos y matrimonio, familia y amigos, igualdad de roles y orientación religiosa. *Características generales de la muestra*

Fueron estudiadas 85 mujeres con un rango de edad comprendido entre los 19 y los 66 años, y con una media de edad de 42.54 años (DE 11.36). En líneas generales, la mayoría de la muestra estaba constituida por mujeres casadas, con estudios primarios y actividad laboral (Tabla I).

TABLA I : Características generales de la muestra.

		Frecuencia	%
Estado civil	Casada	53	62.35
	Soltera	26	30.58
	Separada/Divorciada	6	7.05
Estudios	Primarios	48	56.47
	Medios	32	37.64
	Superiores	5	5.88
Laboral	Activo	42	49.41
	Desempleo	25	29.41
	Ama de Casa	9	10.58
	Jubilado	9	10.58

Como se puede observar en la tabla II, el inicio de la obesidad había tenido lugar preferentemente entre los 20 y los 30 años, aunque hasta los 30 años el inicio había aparecido con una frecuencia similar. El embarazo-parto fue la causa relacionada más frecuentemente con el aumento de peso. Casi 30% de la muestra relacionó su problema de peso con la existencia de traslados, fallecimientos familiares (pérdidas afectivas) o ambos.

TABLA II. Desarrollo y curso de la obesidad.

		Frecuencia	%
Inicio de la obesidad	<12 años	22	25.88
	13-20 años	25	29.41
	20-30 años	26	30.58
	>30 años	12	14.11
Subida peso	Pubertad	7	8.23
	Embarazo-Parto	27	31.76
	Problema familiar	8	9.41
	Enfermedad	19	22.35
	Casarse	3	3.52
	Nada	21	24.70
Pérdidas afectivas	Sí	25	29.4
	No	60	60.6

En la tabla III se puede observar cómo predomina el tener pareja, apareciendo en más de un 30% problemas de entendimiento en ellas.

TABLA III. Relaciones de pareja.

		Frecuencia	%
Pareja	Sí	60	60.6
	No	25	29.4
Problemas de pareja	Sí	20	33.33
	No	40	66.66

La tabla IV refleja los motivos más frecuentes por los que el paciente había solicitado la operación quirúrgica para resolver sus problemas de peso. Las causas físicas fueron las más frecuentes.

TABLA IV. Motivo de la cirugía.

		Frecuencia	%
Motivo cirugía	Malestar físico	54	63.52
	Malestar psíquico	6	7.05
	Físico y psíquico	25	29.4

En la tabla V describimos los antecedentes personales y familiares de los enfermos. Un 35% de todas las pacientes han tenido antecedentes psiquiátricos previos y un 29% de sus familiares han

padecido enfermedades endocrinometabólicas.

TABLA V. Antecedentes personales y familiares.

		Frecuencia	%
AP psiquiátricos	Si	30	35.29
	No	55	64.70
AP metabólicos	Si	20	23.52
	No	65	76.47
AF psiquiátricos	Si	15	17.64
	No	70	82.35
AF metabólicos	Si	25	29.4
	No	60	60.6

Comorbilidad psiquiátrica en pacientes con obesidad mórbida

Del total de 85 mujeres, se detectó patología psiquiátrica en 25 de ellas (29.4%), de las cuales 20 tenían antecedentes personales psiquiátricos (80%), con diferencias altamente significativas ($\chi^2 = 9.446$, $p < 0.001$). En 60 pacientes no se detectó patología psiquiátrica (60.6%). Los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes se observan en la tabla VI. Como se puede apreciar hubo predominio de patología afectiva y ansiosa.

TABLA VI. Diagnósticos psiquiátricos.

Diagnóstico	Frecuencia	%
Trastornos del humor	19	76
Trastornos de ansiedad	10	40
Trastorno por atracón	4	16
Anorexia nerviosa	1	4
Bulimia nerviosa	1	4
Dependencia de alcohol	1	4

Si valoramos la existencia de otros procesos frecuentemente asociados con alteraciones mentales y del comportamiento (códigos Z de la CIE-10), encontramos la existencia de problemas en la relación entre esposos o pareja (Z63.0) en 18 pacientes (72%), valorándola por la intensidad del problema, sus años de duración, así como el grado de alteración en el funcionamiento de las pacientes. *Calidad de vida y obesidad mórbida*

En la tabla VII presentamos los resultados de las enfermas, según se haya detectado o no patología psiquiátrica. Vemos que las pacientes con patología psiquiátrica presentan menor satisfacción con las relaciones sociales y salud.

TABLA VII. Diferencias en la calidad de vida en los dos grupos estudiados.

	Obesas con patología		Obesas sin patología		P
	Media	DE	Media	DE	
Trabajo/Educación	4.50	1.58	3.81	1.54	n.s
Tiempo Libre	4.53	1.15	5.01	0.90	n.s
Religion	5.32	1.22	5.25	1.25	n.s
Finanzas	3.92	1.91	3.91	1.78	n.s
Alojamiento	5.20	1.18	5.44	0.96	n.s
Problemas Legales	5.62	0.92	5.60	0.99	n.s
Relaciones Familiares	5.22	1.36	5.88	1.09	n.s
Relaciones Sociales	5.32	1.33	5.93	0.57	0.005
Salud	4.59	1.22	5.64	0.74	0.0001
Autovaloración	4.91	0.88	5.16	0.61	n.s

Sólo predominó en los pacientes con patología psiquiátrica la valoración negativa en cuanto al ánimo y la autoestima. Los pacientes sin patología puntuaron más en bienestar general, afectividad y autoestima positiva. La calidad de vida medida por el paciente y por el clínico fue peor en el grupo con patología psiquiátrica.

TABLA VII. Diferencias en la calidad de vida en los dos grupos estudiados.

	Obesas con patología		Obesas sin patología		P
	Media	DE	Media	DE	
Trabajo/Educación	4.50	1.58	3.81	1.54	n.s
Tiempo Libre	4.53	1.15	5.01	0.90	n.s
Religion	5.32	1.22	5.25	1.25	n.s
Finanzas	3.92	1.91	3.91	1.78	n.s
Alojamiento	5.20	1.18	5.44	0.96	n.s
Problemas Legales	5.62	0.92	5.60	0.99	n.s
Relaciones Familiares	5.22	1.36	5.88	1.09	n.s
<u>Relaciones Sociales</u>	5.32	1.33	5.93	0.57	0.005
<u>Salud</u>	4.59	1.22	5.64	0.74	0.0001
Autovaloración	4.91	0.88	5.16	0.61	n.s

No encontramos relación entre edad de inicio de la obesidad y calidad de vida de los enfermos.

Mediante el análisis de regresión logística vemos que la existencia de patología psiquiátrica se asocia con afectividad negativa (*odds ratio* [OR] = 5.90, IC 95% 2.19-15.14, $p < 0.0001$), de forma que la existencia de ánimo adverso se asocia con más probabilidad si hay patología psíquica.

Los ingresos mensuales medios de la muestra fueron de 271.54 $<\pm>$ 231.61 pesetas. No encontramos diferencias significativas según el sexo y el diagnóstico psiquiátrico. *Conducta alimentaria y obesidad mórbida*

En la tabla VIII podemos observar los resultados en cuanto a la conducta alimentaria de nuestras pacientes, según se haya detectado o no patología psiquiátrica. El grupo con patología psiquiátrica presentó mayores puntuaciones en atracones (medidos por el BES y el BITE), desinhibición y perfeccionismo. La disfunción alimentaria en general (medida por el EDI Total) también fue mayor en las enfermas con patología psiquiátrica.

TABLA VIII. Conducta Alimentaria en los dos grupos estudiados.

	Obesas con patología		Obesas sin patología		t	P
	Media	DE	Media	DE		
<u>Binge Eating Scale</u>	10.62	8.27	4.75	5.94	3.597	0.001
TFEQ Restricción	13.66	4.91	11.82	4.00		n.s
<u>TFEQ Desinhibición</u>	6.16	3.07	3.73	2.58	3.398	0.001
TFEQ Hambre	4.12	4.08	2.50	3.05		n.s
<u>BITE</u>	7.25	5.12	3.68	3.55	3.108	0.001
Tendencia delgadez	10.58	4.88	8.08	5.32		n.s
Bulimia	2.37	3.66	0.80	1.77		n.s
Insatisfacción corporal	18.62	8.41	14.12	8.80		n.s
Ineficacia	5.62	6.73	2.85	3.82		n.s
<u>Perfeccionismo</u>	6.87	3.31	4.49	3.30	2.959	0.002
Desconfianza interpersonal	3.83	3.84	2.92	2.91		n.s
Interocepción	8.37	6.59	4.52	3.92		n.s
Miedo a madurar	6.33	4.21	5.77	4.37		n.s
<u>EDI Total</u>	7.82	3.35	5.44	2.58	3.108	0.001

Mediante el análisis de regresión logística vemos que la existencia de patología psiquiátrica se asocia con el BITE (OR de 1.169, IC 95% 1.03-1.32, $p < 0.01$) y con el EDI Total (OR de 1.432, IC 95% 1.14-1.79, $p < 0.001$).

La edad del paciente antes de la cirugía se asocia con el miedo a madurar ($r = 0.295$, $t = 2.540$, $p < 0.007$), de forma que cuanto más edad tiene el enfermo el miedo a crecer es mayor. La edad de estos pacientes antes de ser operados es un predictor clínico de la conducta alimentaria (miedo a madurar).

La edad de inicio de la obesidad se asocia con el miedo a madurar, de forma que los pacientes que empiezan la obesidad después de los 13 años puntúan más (6.66 $<\pm>$ 4.49) que los que comienzan la obesidad antes de los 12 años (4.22 $<\pm>$ 3.37), con diferencias estadísticamente significativas ($t = -2.569$, $p < 0.01$). *Psicopatología y obesidad mórbida*

En la tabla IX se observan los resultados en cuanto a la psicopatología detectada en nuestros pacientes. El malestar psicológico fue mayor para las enfermas con patología psiquiátrica, con

mayores puntuaciones (por encima del GGI) en somatización, obsesión-compulsión, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica y psicoticismo. Si tomamos el índice de gravedad general (GGI) como parámetro que mide malestar psicológico en general, vemos que las enfermas con diagnóstico psiquiátrico han tenido mayores puntuaciones.

TABLA IX. Psicopatología según la comorbilidad psiquiátrica.

	Obesas con patología		Obesas sin patología		P
	Media	DE	Media	DE	
Somatización	1.66	1.00	0.98	0.66	0.001
Obsesivo/Compulsivo	1.32	1.02	0.80	0.58	0.005
Sensitividad interpersonal	1.12	0.72	0.76	0.59	n.s
Depresión	1.27	0.69	0.74	0.52	0.002
Ansiedad	1.30	0.87	0.64	0.50	0.0001
Hostilidad	1.36	0.95	0.65	0.56	0.0001
Ansiedad fóbica	0.68	0.82	0.26	0.36	0.002
Paranoide	1.19	0.90	0.77	0.63	n.s
Psicótico	0.82	0.65	0.38	0.40	0.0001
Índice de Severidad General (GSI)	1.14	0.65	0.65	0.39	0.0001

No encontramos relación entre edad de inicio de la obesidad y la psicopatología detectada. Mediante el análisis de regresión logística vemos que la existencia de patología psiquiátrica se asocia con hostilidad (OR de 2.603, IC 95% 0.93-7.27, $p < 0.01$) y con el GGI (OR de 14.586, IC 95% 1.61-130.56, $p < 0.01$). *Personalidad y obesidad mórbida*

En las tablas X y XI se observan los resultados en cuanto a la personalidad de las pacientes y la comorbilidad psiquiátrica. No encontramos diferencias significativas en la personalidad según la comorbilidad psiquiátrica. Las puntuaciones mayores fueron en la personalidad esquizoide (existencia de rasgos según la puntuación), compulsiva, histriónica y paranoide. La personalidad *borderline* fue la menos frecuente. El grupo con patología psiquiátrica puntuó más en ansiedad; para el resto de los síndromes clínicos no hallamos diferencias significativas según la patología psiquiátrica. Tampoco hallamos relación entre la edad de inicio de la obesidad y la personalidad

TABLA X. Factores del MCMI-II en los dos grupos estudiados.

	Obesas con patología		Obesas sin patología		P
	Media	DE	Media	DE	
Esquizoide	76.78	18.43	74.12	15.42	n.s
Fóbica	41.68	26.59	37.38	31.57	n.s
Dependiente	56.40	26.68	57.63	28.62	n.s
Histriónico	63.43	22.84	59.36	19.72	n.s
Narcisista	55.18	24.86	46.55	24.56	n.s
Antisocial	41.62	22.00	36.32	24.16	n.s
Agresivo-sádico	52.46	24.69	46.18	24.63	n.s
Compulsivo	63.62	25.34	68.26	18.83	n.s
Pasivo-agresivo	49.75	29.54	33.81	26.72	n.s
Autodestructivo	44.21	27.13	32.57	27.76	n.s
Esquizotípico	40.65	20.24	39.59	22.51	n.s
Borderline	33.59	24.74	21.24	20.53	n.s
Paranoide	62.15	14.22	60.63	14.35	n.s

detectada.

TABLA XI. Síndromes clínicos del MCMI-II.

	Obesas con patología		Obesas sin patología		P
	Media	DE	Media	DE	
Ansiedad	39.56	35.16	20.69	23.59	0.001
Histeriforme	40.31	27.49	28.12	22.32	n.s
Hipomanía	51.62	19.94	44.85	16.54	n.s
Neurosis depresiva	26.43	24.62	15.93	16.23	n.s
Abuso de alcohol	16.53	20.95	10.02	17.10	n.s
Abuso de drogas	41.56	19.36	33.46	19.87	n.s
Pensamiento psicótico	41.96	24.40	37.71	24.51	n.s
Depresión mayor	34.43	27.81	19.63	25.67	n.s
Delirios psicóticos	60.84	10.20	58.44	13.98	n.s

Mediante el análisis de regresión logística vemos que la existencia de patología psiquiátrica se asocia con ansiedad (OR de 1.021, IC 95% 1.00-1.03, $p < 0.01$). *Relaciones de pareja y obesidad mórbida*

En la tabla XII se observan los datos referentes a las relaciones de pareja según la comorbilidad

psiquiátrica. Las enfermas con patología psiquiátrica presentaron menores puntuaciones en distorsión idealista, satisfacción marital, personalidad, comunicación, y resolución de conflictos, con diferencias muy significativas. En el resto de las escalas no hallamos diferencias para los dos grupos.

TABLA XII. Relaciones de pareja en los dos grupos estudiados.

	Obesas con patología		Obesas sin patología		P
	Media	DE	Media	DE	
Distorsión idealista	14.00	4.30	17.17	4.14	0.003
Satisfacción marital	28.42	8.20	34.48	7.59	0.001
Personalidad	25.76	8.10	33.68	8.94	0.001
Comunicación	27.50	8.10	35.96	8.52	0.0001
Resolución conflictos	26.03	8.58	34.65	7.65	0.0001
Manejo financiero	32.15	8.61	36.86	8.27	n.s
Actividades de tiempo libre	31.11	7.00	34.79	7.36	n.s
Relaciones sexuales	31.42	7.47	36.82	8.08	n.s
Hijos y matrimonio	29.76	12.08	32.79	11.41	n.s
Familia y amigos	30.07	6.63	33.58	7.84	n.s
Igualdad de roles	35.03	6.17	34.96	6.07	n.s
Orientación religiosa	28.03	6.56	28.31	5.35	n.s

No encontramos relación entre la edad de inicio de la obesidad y la relación de pareja. Mediante el análisis de regresión logística vemos que la existencia de patología psiquiátrica se asocia con resolución de conflictos (OR de 1.12, IC 95% 0.97- 1.29, $p < 0.02$) y con las actividades en tiempo libre (OR de 1.27, IC 95% 1.02-1.58, $p < 0.004$). *Factores clínicos y cambios psicosociales asociados a la pérdida de peso tras la cirugía*

Previamente hemos calculado el índice de masa corporal (IMC) y la edad de las pacientes antes de ser intervenidas quirúrgicamente, el porcentaje de pérdida de peso y el tiempo transcurrido desde que son intervenidas hasta que se valoran psiquiátricamente por primera vez. *Índice de masa corporal* (peso en kg/altura en m²): 48.40 $<\pm>$ 7.92.

Edad antes de la cirugía: Edad de la primera valoración psiquiátrica- (tiempo transcurrido tras la cirugía/12): 41.04 $<\pm>$ 11.04 (rango de 18-62).

Porcentaje de pérdida de peso (peso antes de la cirugía-peso tras la cirugía) x 100 / peso antes de la cirugía): 30.56 $<\pm>$ 10.25.

Tiempo transcurrido (desde la operación hasta la primera valoración psiquiátrica): 18 $<\pm>$ 4.95 meses.

Respuesta al tratamiento quirúrgico. Para valorar los cambios producidos por el tratamiento quirúrgico en la pérdida de peso, dividimos nuestra muestra según el IMC tras la cirugía en < 30 ($n = 27$) (buen resultado, el paciente deja de ser obeso) y > 30 ($n = 58$) (mal resultado, el paciente continúa con obesidad). Valoramos qué cambios existen en la calidad de vida, la personalidad y la conducta alimentaria.

En las tablas XIII y XIV se reflejan los factores clínicos y los cambios psicosociales asociados a la pérdida de peso tras la cirugía, respectivamente. La edad del paciente y el índice de masa corporal antes de ser intervenidos quirúrgicamente no se correlacionan con la pérdida de peso tras la cirugía. Con la pérdida de peso disminuye la insatisfacción corporal y la tendencia a la delgadez, mejora el estado anímico y disminuye la hostilidad, aumentan los rasgos narcisistas de la personalidad y se tiene una visión más realista de la pareja.

TABLA XIII. Factores clínicos asociados a la pérdida de peso.

	r	t	P
Insatisfacción corporal (EDI)	- 0.366	- 3.498	0.001
Tendencia a la delgadez (EDI)	- 0.256	- 2.357	0.01
Afectividad positiva (calidad vida)	0.434	2.072	0.01
Hostilidad (psicopatología)	- 0.454	- 3.070	0.001
Narcisista (personalidad)	0.601	2.489	0.01
Distorsión idealista (pareja)	- 0.279	- 2.115	0.05

Los pacientes que tras la cirugía presentan IMC < 30 (buen resultado, el paciente deja de ser obeso) mejoran en su calidad de vida (disminuye la autoestima negativa), pierden más peso, presentan menos insatisfacción corporal, el índice de disfunción alimentaria es menor, disminuyen los elementos fóbicos y de inestabilidad emocional en su personalidad.

TABLA XIV. Cambios psicosociales asociados a la pérdida de peso.

	IMC < 30	IMC > 30	t	P
Autoestima negativa (calidad vida)	0.04±0.12	0.22±0.36	- 3.419	0.001
% pérdida peso	39.29±7.41	26.50±8.78	6.551	0.0001
Insatisfacción corporal (EDI)	9.78±0.09	17.80±7.75	-4.000	0.0001
EDI Total	4.35±2.38	6.91±2.95	- 3.743	0.0001
Evitativo	24.25±27.30	45.33±28.49	- 3.132	0.001
Límite	14.04±18.00	31.21±23.04	- 3.594	0.001

La pérdida de peso y la respuesta al tratamiento quirúrgico según el IMC tras la cirugía, no se relacionaron con el nivel socioeconómico.

En la tabla XV relacionamos algunas variables que marcaron diferencias entre las pacientes según el tiempo, en meses, que lleven operadas. El porcentaje de pérdida de peso no marcó diferencias significativas respecto del tiempo transcurrido. En cambio, hallamos diferencias significativas en el miedo a madurar (EDI), ansiedad (MILLON) y neurosis depresiva (MILLON), donde hemos encontrado mayores puntuaciones en los enfermos que llevan más de dos años intervenidos.

TABLA XV. Relación entre la pérdida de peso y el tiempo transcurrido.

	< 12	12 y 24	> 24	F	p
N (%)	38 (45.2)	30 (35.7)	17 (19.1)		
Pérdida de peso (%)	27.34±1.79	33.03±1.55	32.77±2.42		ns
Miedo a madurar (EDI)	5.81±0.55	4.55±0.79	8.93±1.31	5.737	0.003
Ansiedad (MILLON)	25.54±4.67	19.17±4.29	51.93±9.02	7.095	0.001
Neurosis depresiva (MILLON)	19.29±3.02	13.86±2.21	34.06±7.97	5.390	0.005

Si analizamos el porcentaje de pérdida de peso en relación con la existencia o no de patología psiquiátrica, hemos encontrado una pérdida de peso de 29.49 \pm 8.51 % en el grupo con patología psiquiátrica frente al 31.27 \pm 11.29% de las obesas sin patología, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. *Diferencias según el sexo*

Valoramos a 15 hombres con obesidad mórbida con una edad media de 38.8 años (DE 11.71). Sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas según el sexo para la escala de somatización (psicopatología) y esquizoide (personalidad). Las mujeres han puntuado más en somatización (1.18 \pm 0.83) que los hombres (0.65 \pm 0.37) con diferencias altamente significativas ($p < 0.0001$, $t = -3.898$). Para la escala esquizoide ocurrió lo mismo, donde las mujeres han puntuado más (75.18 \pm 16.63) que los hombres (58.92 \pm 19.97), con diferencias muy significativas ($p < 0.001$, $t = -3.179$).

No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables estudiadas: relaciones de pareja, antecedentes psiquiátricos, inicio de la obesidad, motivo de la cirugía, diagnóstico psiquiátrico, pérdida de peso, tiempo antes de ser valorados, conducta alimentaria, calidad de vida y dinámica de pareja. *Agrupación de variables clínicas*

Para agrupar en categorías las variables clínicas de la conducta alimentaria y la psicopatología se realizó un análisis factorial de las mismas, el cual aportó una solución basada en 5 factores que explican el 76% de la varianza. Estos factores agrupan: *Factor 1*. Variables del malestar psicológico medido por la SCL-90 R (43.59%).

Factor 2. Variables de descontrol alimentario: atracones (BES, BITE), desinhibición y sensación de hambre (TFEQ) y bulimia (EDI) (12.98%).

Factor 3. Variables de los aspectos psicológicos relacionados con la conducta alimentaria: inefectividad, desconfianza interpersonal, conciencia interoceptiva y EDI total (EDI) (8.64%).

Factor 4. Variables de descontrol alimentario: restricción (TFEQ), impulso a la delgadez e insatisfacción corporal (EDI) (6.28%).

Factor 5. Variables de personalidad: perfeccionismo, conciencia interoceptiva y miedo a madurar del EDI; hostilidad y paranoide de SCL-90 R.

En la tabla XVI aparecen recogidos los valores superiores a 0.40 para los distintos factores analizados. De este modo, y en relación con la respuesta perioperatoria, parecen existir cinco dimensiones que podemos denominar: a) Estado psicopatológico b) Desinhibición/descontrol alimentario (comportamiento bulímico) c) Factores psicológicos asociados a disfunción alimentaria (inefectividad/recelo)

- d) Restricción/control alimentario (comportamiento anoréxico)
- e) Inmadurez y actitud hostil

Tabla XVI. Análisis factorial de la conducta alimentaria y psicopatología.

	Factor1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5
BES					
TFEQ		0.881			
Restricción				0.677	
Desinhibición		0.886			
Hambre		0.894			
BITE		0.824			
EDI					
Impulso delgadez				0.753	
Bulimia		0.749			
I. corporal				0.804	
Inefectividad			0.735		
Perfeccionismo					0.828
D. interpersonal			0.837		
C. interoceptiva	0.500		0.578		0.454
Miedo a madurar					0.566
EDI total			0.537	0.576	
SCL-90R					
Somatización	0.748				
O. compulsivo	0.811				
S. interpersonal	0.621				
Depresión	0.814				
Ansiedad	0.868				
Hostilidad	0.601				0.418
Ansiedad fóbica	0.773				
Paranoide	0.754				0.461
Psicoticismo	0.861				
GSI	0.914				

DISCUSION

Características generales de los pacientes con obesidad mórbida

Los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía de reducción gástrica son considerados una buena población para estudiar el efecto de la pérdida de peso en su funcionamiento psicosocial, ya que el tratamiento quirúrgico generalmente resulta en una importante pérdida de peso.⁶⁻⁹

Como se detalló, nuestra muestra estaba compuesta por 85 mujeres, casadas, con estudios primarios y en situación laboral activa. El inicio de la obesidad fue antes de los 30 años con una proporción equilibrada en las tres primeras décadas de la vida. Relacionaron el aumento de peso con el embarazo y la existencia de pérdidas afectivas (fallecimientos, traslados de familiares a otros domicilios, etc.). El motivo por el que solicitaron la cirugía fue fundamentalmente por causas médicas. Una cantidad importante de sus familiares presentaban enfermedades endocrinometabólicas. En este sentido hay coincidencia con los estudios que relacionan la etiopatogenia de la obesidad mórbida debido a la interacción de factores genéticos (particularmente en la obesidad de inicio en la infancia, con mayor refractariedad al tratamiento y a la pérdida de peso, con mayor tasa de patología psiquiátrica), factores psicológicos (fundamentalmente en la obesidad de inicio en la edad adulta, que se relacionaría más con situaciones estresantes en las que el sujeto come en un intento de calmar su malestar psicológico) y factores sociales (más frecuente en niveles socioeconómicos bajos y en el sexo femenino).⁴⁰

Comorbilidad psiquiátrica en los pacientes con obesidad mórbida

Del total de 85 mujeres, se detectó patología psiquiátrica en 25 de ellas (29.4%), cifra algo inferior al 41% referido por Larsen y col.¹¹ y el 47% de Halmi y col.³² Del total, 30 pacientes tenían antecedentes personales psiquiátricos (35.29%), cifra superior al 24% de Larsen y col.,¹¹ de los cuales 20 fueron diagnosticados por algún trastorno en el eje I (80%). Los diagnósticos clínicos más frecuentes fueron los trastornos afectivos (76%) y los trastornos de ansiedad (60%). Los

conflictos de pareja aparecieron en 72%. Las tasas de patología afectiva publicadas van de 28% (Halmi y col.)³² hasta 62% [Atkinson y col. (1967)]. Los trastornos de ansiedad descritos van desde 4%,⁷⁹ 25%³⁸ y 48%.³³ Las tasas de alcoholismo son de 4% a 5%.^{33,52,79} Las disfunciones maritales publicadas no llegan al 10%.^{11,55} Encontramos 16% de trastorno por atracón, cifra muy inferior al 30% de Gormally y col.³⁴ Solo tuvimos un caso de anorexia nerviosa y otro de bulimia nerviosa (4%), por debajo de otros estudios que encontraron 8%.³³ De todos modos, y con las variaciones señaladas, nuestro estudio confirma la existencia de una gran prevalencia de patología psiquiátrica en esta muestra, lo que la convertiría en población en riesgo de tener malos resultados tras la intervención. Hacemos hincapié dados los resultados de la necesidad de evaluación sistemática de los enfermos con obesidad mórbida para poder adoptar medidas tanto preventivas como terapéuticas. *Calidad de vida y obesidad mórbida*

El deterioro de este parámetro en los pacientes con obesidad mórbida se relaciona con el exceso de peso^{5,34,75,80} de forma que tras la cirugía y la consiguiente pérdida de peso se logra una mejoría.⁶⁻⁹

Nuestras pacientes con patología psiquiátrica presentan deterioro en áreas como las relaciones sociales, salud, bienestar, afectividad y autoestima positiva, con menor puntuación en la calidad de vida valorada por el paciente y el clínico, así como mayores puntuaciones en afectividad y autoestima negativa.

La edad de inicio de la obesidad no se relacionó con el nivel de calidad de vida detectada en las pacientes; este hallazgo se contradice con los datos aportados por Mills y col.,⁴⁰ que encontraron mayor deterioro en los pacientes cuya obesidad se iniciaba en la edad infantil.

En el estudio de regresión logística vemos que la existencia de un diagnóstico psiquiátrico positivo se asocia con la afectividad negativa (5.9 veces más), de forma que los pacientes con patología psiquiátrica han puntuado más en elementos que se asocian con estado de ánimo adverso.

El nivel socioeconómico del paciente no muestra relación con el diagnóstico psiquiátrico, a diferencia del estudio de Martin y col.⁸¹ que encontraron mayor número de complicaciones médicas y psicológicas en los pacientes con menor nivel socioeconómico.

Nuestros datos coinciden con los estudios que encontraron un importante deterioro en la calidad de vida de los enfermos con obesidad mórbida sometidos a cirugía.^{5,15,75,82} Aunque nosotros no pudimos evaluar la calidad de vida antes de la cirugía ni tampoco el origen de la patología psiquiátrica, podemos concluir que los enfermos con obesidad mórbida intervenidos mediante cirugía gástrica, que sufren patología psiquiátrica, muestran más deterioro en su calidad de vida que los pacientes sin diagnóstico psiquiátrico. Nuevamente, la existencia de patología psiquiátrica aparece como factor a controlar, al condicionar el nivel de calidad vital del paciente. *Conducta alimentaria y obesidad mórbida*

Los pacientes con obesidad mórbida que presentaron patología psiquiátrica tienen más elementos de desinhibición, atracones (medidos por el Binge Eating Scale y el BITE) y perfeccionismo. Si consideramos la escala "EDI Total" como un índice que valora disfunción alimentaria en general, vemos que las mayores puntuaciones fueron para los enfermos con patología psiquiátrica. Nuestros resultados coinciden con los de Hsu y col.²⁰ y Karlsson y col.,¹⁵ que encontraron alteración en la conducta alimentaria de los enfermos que son intervenidos quirúrgicamente, los cuales estarían en riesgo de tener un pobre resultado tras la cirugía gástrica, con menor pérdida de peso.^{24,29,82} En el estudio de Karlsson y col.¹⁵ se encontró mejoría de la conducta alimentaria tras la intervención quirúrgica, aunque los pacientes siguieron presentando mayor número de elementos de desinhibición y sensación de hambre continua, lo que hace que tengan más dificultades en el control de su comportamiento alimentario. Para estos autores, los pacientes presentan mayor malestar psicológico que hace que soliciten la intervención quirúrgica con más frecuencia.

Solo encontramos una prevalencia de 16% de trastorno por atracón y un 4% de anorexia y bulimia nerviosa, cifras inferiores a las descritas por Gormally y col.³⁴ y Hsu y col.²⁰ que encontraron tasas

del 30% al 37% en el trastorno por atracón y del 8% en la bulimia nerviosa.

Mediante el análisis de regresión logística vimos que la existencia de patología psiquiátrica se asocia con la puntuación del BITE (1.16 veces) y EDI Total (1.43 veces), de forma que podrían ser considerados como buenos indicadores de la conducta alimentaria de los pacientes con obesidad mórbida. También observamos cómo la existencia de patología psiquiátrica se asocia a una mayor puntuación en la subescala EDI Total, que es considerada un índice de disfunción alimentaria global.

La edad actual de los pacientes antes de ser intervenidos se relaciona con el miedo a madurar del EDI, de forma que cuanto mayor es el enfermo, el miedo a crecer es más intenso. Por lo tanto, la edad del paciente antes de ser intervenido quirúrgicamente podría ser un predictor clínico de la conducta alimentaria (miedo a madurar). También el inicio de la obesidad se ha relacionado con el miedo a madurar del EDI, de forma que cuando la obesidad aparece después de los 10 años de edad, el miedo a hacerse mayor es más intenso. Este temor parece crear un proceso de conflictividad en el adolescente/adulto joven que podría alterar el desarrollo de la correcta autonomía que se produce con el crecimiento. Estos enfermos parecen luchar con los cambios físicos y psíquicos que se producen en esta etapa del desarrollo, por lo que aparecerían estructuras de personalidad dependientes e inmaduras,⁴³⁻⁴⁵ con mayor malestar psicológico y con búsqueda del tratamiento con más frecuencia.⁴⁸

Dados los hallazgos de este estudio parece ser que la conducta alimentaria de los enfermos con patología psiquiátrica está más desestructurada, con mayor índice de disfunción alimentaria. La edad del paciente antes de ser intervenido podría ser un predictor clínico de la conducta alimentaria (miedo a madurar) y ésta se relaciona con la edad de inicio de la obesidad en el enfermo. *Psicopatología y obesidad mórbida*

Los pacientes con obesidad mórbida siempre fueron considerados como personas diferentes, quizá porque ellos no pueden disciplinar sus hábitos alimentarios como el resto de la población. Aunque la existencia de obesidad mórbida no implica la presencia de patología psiquiátrica, parece que sí existen determinados patrones de comportamiento y personalidad que determinan la ingesta alimentaria. En este sentido, la identificación de este tipo de factores juega un papel fundamental en la evaluación psiquiátrica para conseguir un buen resultado tras la cirugía.¹⁹

En nuestro estudio encontramos pacientes con obesidad mórbida que fueron sometidos a cirugía gástrica para perder peso, en los que se detectó la existencia de un trastorno psiquiátrico en el eje I (con una prevalencia de 29.4%), algo inferior al 41% de Larsen y col.¹¹ y al 47% de Halmi y col.³² No se detectó patología psiquiátrica en 70.6%. Los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes fueron los trastornos afectivos y los trastornos de ansiedad. Hemos encontrado una importante tasa de conflictos de pareja en más del 70%, medida por la intensidad de la problemática, la duración en el tiempo y el grado de deterioro que expresa el paciente.

Al analizar la psicopatología de nuestros dos grupos, vemos que, como cabía esperar, las mayores puntuaciones en la SCL-90R fueron para el grupo con patología psiquiátrica, encontrándose diferencias significativas en casi todas las subescalas de la entrevista. Las puntuaciones más altas (por encima del GGI, Índice de Gravedad General) fueron en somatización, obsesión/compulsión, depresión, ansiedad, hostilidad y paranoide. En el estudio de regresión logística las variables hostilidad y GGI son las que más se asocian con la existencia de diagnóstico psiquiátrico (2.6 y 14 veces, respectivamente), lo que parece indicar que el GGI podría ser un buen indicador para la detección general de malestar psicológico en nuestros pacientes. Nuestros hallazgos coinciden con los estudios que hallaron mayores tasas de malestar psicológico entre pacientes con obesidad mórbida,^{11,15,32,33} a diferencia del estudio de Stunkard y col.,²³ que no encontró mayor tasa de patología psiquiátrica. A estos datos habría que añadir el hecho de que el 80% (20/25) de los enfermos con patología psiquiátrica en el momento de la evaluación habían tenido historia psiquiátrica previa.

La edad de inicio de la obesidad se relacionó con la sensibilidad interpersonal, lo que sugiere la idea de que la obesidad de inicio en la infancia tiene más problemas psicológicos y psiquiátricos

que la obesidad que empieza posteriormente.⁴⁰ En nuestro estudio no encontramos relación entre la edad de inicio de la obesidad y la psicopatología detectada.

Las implicaciones clínicas de nuestro estudio radican en haber encontrado una importante tasa de patología psiquiátrica y de malestar psicológico (medido por la entrevista clínica y un instrumento que valora psicopatología), así como un alto porcentaje de antecedentes personales psiquiátricos. Vemos cómo el Índice de Gravedad General podría ser un buen indicador de malestar psicológico en esta población. Por todo ello, creemos que es de vital importancia la valoración psiquiátrica en los protocolos de obesidad mórbida, antes y después de la intervención quirúrgica. No podemos analizar si nuestro grupo de pacientes, que fueron evaluados en unidades hospitalarias para valorar el tratamiento quirúrgico, muestra más psicopatología que los pacientes que sólo solicitan tratamiento dietético, como ocurrió en el estudio de Higgs y col.⁸³ *Personalidad y obesidad mórbida*

Las altas tasas de trastornos de los ejes I y II descritas en enfermos obesos⁸⁴ sugieren que si estos trastornos tienen impacto en la pérdida y el mantenimiento del peso, puede ser importante su manejo en los programas de control de tratamiento de los enfermos con obesidad mórbida.

En nuestro estudio, la personalidad más frecuente fue esquizoide, histriónica, compulsiva y paranoide, lo que coincide con el estudio de Black y col.³³ donde predominó el grupo de personalidades excéntricas (esquizoide, esquizotípica y paranoide) y dramáticas (histriónica, narcisista, antisocial y *borderline*). A diferencia de este estudio donde la personalidad *borderline* fue la más frecuente, encontramos una puntuación mayor para ambos grupos en la esquizoide (existencia de rasgos), la personalidad *borderline* fue la que menos puntuación tuvo sobre todas.

No hallamos diferencias significativas en la personalidad según se detectara o no patología psiquiátrica. Sin embargo, sí detectamos mayor puntuación en el síndrome clínico de ansiedad en el grupo con patología psiquiátrica.

En general, nuestro grupo de obesidad mórbida puntuó de forma importante en la personalidad esquizoide (existencia de rasgos), a diferencia de otros estudios que encontraron mayor predominio de personalidades dependientes, pasivo-agresiva y de inmadurez emocional.⁴³⁻⁴⁵ También encontramos mayor puntuación en síndromes clínicos como ansiedad; estos datos apoyarían los estudios que han encontrado mayor tasa de patología psiquiátrica en estos enfermos.^{11,32,33}

En el análisis de regresión logística encontramos una relación entre el grupo con patología psiquiátrica y la escala clínica de ansiedad, de forma que los enfermos de este grupo puntúan más en dicha escala. Este hallazgo se halla en la línea del estudio de Black y col.³³ que encontró mayor prevalencia de personalidades del grupo ansioso en estos enfermos, aunque la clasificación del DSM- III-R no cuantifica adecuadamente este tipo de personalidades.

A diferencia del estudio de Mills y col.⁴⁰ no hallamos relación entre la edad de inicio de la obesidad y los trastornos mentales encontrados, por lo que no se puede apoyar la idea de que los enfermos que inician la obesidad a menor edad tendrían más patología psiquiátrica asociada.

El interés clínico de nuestro estudio radica en que encontramos mayor puntuación en personalidad esquizoide y ansiedad en todo el grupo de pacientes con obesidad mórbida, con más ansiedad en el grupo con patología psiquiátrica, sin encontrar diferencias en cuanto a la personalidad de estos enfermos. *Relaciones de pareja y obesidad mórbida*

En el presente estudio, 63% de los pacientes estaban casados, lo cual coincide con otros estudios.^{32,37,69,85-87} Cuando fueron valorados clínicamente por primera vez, 72% vivían con pareja estable, un 69% definió dicha relación como "buena" y un 31% como "mala". Esto es diferente de otros estudios que encontraron tasas de malas relaciones menores al 10%.^{11,55}

De los 20 pacientes que refirieron tener problemas de pareja, 18 (90%) presentaron patología psiquiátrica. Dado que estas dificultades se midieron por su intensidad y relación en el tiempo, estos datos apuntarían al importante malestar psicológico que pudieran tener estos pacientes antes

de ser intervenidos.¹⁵

En la muestra encontramos diferencias significativas en cuanto a sus relaciones de pareja según se haya detectado o no patología psiquiátrica. El grupo con diagnóstico psiquiátrico presentó puntuaciones más bajas en distorsión idealista (típico de relaciones prematrimoniales), satisfacción marital (pérdida de satisfacción y preocupación por aspectos de su relación), personalidad (poca aceptación del comportamiento de su pareja), comunicación (falta de la comunicación esencial para mantener una relación) y resolución de conflictos (malestar en cómo se resuelven los conflictos).

En el análisis de regresión logística vemos que la existencia de patología psiquiátrica se asocia con la resolución de conflictos (1.12 veces) y las actividades en tiempo libre (1.27 veces).

Nuestros resultados estarían en la dirección de otros estudios que encontraron tasas de inestabilidad en la pareja en pacientes con obesidad mórbida,^{55,56} a diferencia de otros estudios que no encontraron dificultades en la pareja.⁸⁸ El interés de este hallazgo radica en que los enfermos con problemas de pareja tendrían más dificultades para perder peso tras la cirugía.¹³ Esto parece coincidir con estudios que dicen que las familias de personas obesas (no necesariamente individuos con obesidad mórbida) presentan alteraciones emocionales.^{33,41,54} Nosotros añadimos que además de las dificultades de pareja de los enfermos, la mayoría presentaba patología psiquiátrica, lo que es una muestra del malestar psicológico que presenta esta población antes de ser intervenida. *Factores clínicos y cambios psicosociales asociados a la pérdida de peso*

Factores clínicos asociados a la pérdida de peso

Hay artículos en la literatura que definen la pérdida de peso y su mantenimiento tras la cirugía como un proceso de resultados inmediatos pero con mal pronóstico a largo plazo.²⁴⁻²⁸ En este sentido, diversos estudios relacionaron la ganancia de peso con la existencia de trastornos alimentarios en estos enfermos, como el trastorno por atracón, la bulimia nerviosa y otros tipos de ingesta compulsiva (ingesta excesiva de comida blanda, líquidos y dulces).^{5,15,20,29-31,89}

Nuestros pacientes presentaron una pérdida media de peso de 30% sobre el inicial, los que llevan más de 12 meses operados son los de mayor pérdida de peso y los que llevan menos de 1 año los de menor pérdida. Los pacientes que llevan más de 24 meses intervenidos siguen perdiendo peso (por encima de la media del 30%), por lo que en nuestro caso, a diferencia de los artículos previos descritos, no podemos decir que el resultado de la cirugía sea insatisfactorio a largo plazo. Sin embargo, pueden estar influidos porque los pacientes que siguen en contacto con los servicios asistenciales sean los de mejor evolución y por el menor número de pacientes que tenemos en este grupo, por lo que este hallazgo necesitaría confirmación en estudios desarrollados a más largo plazo.

Los pacientes que llevan más de dos años intervenidos son los que más han puntuado en subescalas como miedo a madurar (EDI), ansiedad (MILLON) y neurosis depresiva (MILLON). Estos datos sugieren que aunque el enfermo continúa perdiendo peso adecuadamente, presenta una alta tasa de malestar psicológico que la cirugía no resuelve^{36,90} y que por ello demandaría la intervención quirúrgica.¹⁵

Si analizamos el porcentaje de pérdida de peso en nuestra muestra según se haya detectado o no patología psiquiátrica, vemos que no existen diferencias significativas en cuanto a la pérdida ponderal y el diagnóstico psiquiátrico.

El estudio de la pérdida de peso tras la cirugía de restricción gástrica en pacientes con obesidad mórbida ayuda a conocer cuáles son las variables que influyen en una buena o mala respuesta a la cirugía, así como determinar qué ocurre con el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo.

En nuestros pacientes la pérdida de peso no dependió del peso inicial antes de la cirugía, en coincidencia con los tres estudios publicados hasta el momento.^{39,91,92} Sin embargo, la mayoría de los estudios encontraron que el peso inicial era un predictor de la pérdida de peso, de forma que a

mayor peso inicial, mayor pérdida de peso.^{49,68,69,93,94}

Tampoco la edad del paciente antes de ser intervenido quirúrgicamente fue un predictor clínico de la pérdida de peso, a diferencia del estudio de Barrash y col.,⁴⁹ que encontró relación entre la edad y la pérdida de peso, de forma que el paciente más joven perdería más peso tras la cirugía.

Los pacientes con obesidad mórbida tienen un importante deterioro en su calidad de vida debido al gran número de limitaciones físicas que padecen. En este sentido se ha descrito que presentan respiración entrecortada, trastornos del sueño, hiperfagia, deterioro de las relaciones sexuales, sudoración excesiva, incontinencia urinaria, incapacidad para el aseo personal y limitaciones en la deambulación.⁴ Este tipo de disfunciones se relacionaron con el exceso de peso de los pacientes, por lo que tras la cirugía y la consiguiente pérdida de peso se mejoran dichas funciones fisiológicas con una mejoría en la calidad de vida.^{3-5,15,80} En nuestra muestra la pérdida de peso tras la cirugía se asoció con la subescala de afectividad positiva de la escala de calidad de vida, de forma que la pérdida de peso mejora el estado anímico de los pacientes, lo que coincide con los artículos que sugieren que la psicopatología preoperatoria es resultado de la propia obesidad y puede ser reversible con la pérdida de peso.^{15,69,70,71}

En los pacientes con obesidad mórbida se describió la existencia de trastornos alimentarios (trastorno por atracón, bulimia nervosa, síndrome de ingesta nocturna), insatisfacción corporal y conductas alimentarias anómalas (ingesta abundante de dulces, comidas blandas y líquidos). Este tipo de pacientes estarían en riesgo de tener mala pérdida de peso tras la cirugía.^{5,15,20,21} La pérdida de peso de nuestros pacientes disminuye la insatisfacción corporal y la tendencia a la delgadez, de forma que su preocupación por la figura y el cuerpo mejoraría tras la intervención quirúrgica, coincidiendo en esto con otros estudios publicados.^{15,60,73,74}

Tras la cirugía los síntomas psicológicos suelen mejorar con la pérdida de peso, aunque algunos estudios refirieron empeoramiento del estado psicológico con predominio de reacciones depresivas.^{38,39} Nuestros pacientes, con la pérdida de peso han disminuido en malestar psicológico, puntuando menos en hostilidad, elemento asociado a la propia obesidad debido a las dificultades sociales de convivencia de estos enfermos y al estigma de ser obesos.⁴⁰

Si valoramos la personalidad del paciente con obesidad mórbida sometido a cirugía gástrica, encontramos un enfermo con mayor malestar psicológico y con más tasa de trastornos de la personalidad,⁴⁷ lo que hace que busque tratamiento con más frecuencia.⁴⁸ Asimismo, dicha personalidad se correlacionó con insuficiente pérdida de peso tras la cirugía, encontrándose mayor predominio de personalidades límite y psicopáticas en estos enfermos.^{11,49,50} En nuestra muestra encontramos que la pérdida de peso se asocia con aumento de los rasgos de personalidad narcisista, de forma que el paciente se preocuparía más por su apariencia y belleza tras la cirugía. En este sentido, Napoleon y col.⁹⁵ estudiaron la personalidad de 133 pacientes que demandaron cirugía plástica por algún motivo y encontraron una alta incidencia (más de 70%) de trastornos de la personalidad. Los diagnósticos más frecuentes fueron narcisista (25%) y dependiente (12%).

La relación de pareja es muy importante en el enfermo con obesidad mórbida que es candidato a cirugía gástrica para perder peso. Se ha descrito que para un buen resultado posquirúrgico es necesario un entorno social, familiar y de pareja adecuado¹⁹ e incluso algunos centros llegan a afirmar que la falta de apoyo social debería ser considerada una contraindicación para la cirugía.⁵³ Un gran número de autores apuntaron que las familias de pacientes obesos están alteradas emocionalmente,^{33,41,54} y describieron importantes tasas de inestabilidad matrimonial^{55,56} que podrían crear dificultades para perder peso tras la cirugía.⁵⁷ Nuestros pacientes han puntuado menos en distorsión idealista con la pérdida de peso. Este dato sugiere que el paciente con una efectiva pérdida de peso tendría una visión más real de la pareja. El hecho de que disminuya el ideal sobre la pareja disminuiría los conflictos en las mismas, por una menor exigencia en sus relaciones. *Cambios psicosociales asociados a la pérdida de peso*

Si analizamos los cambios producidos tras la cirugía según se haya conseguido un IMC < 30 (el enfermo dejó de ser obeso) o permanezca con IMC > 30 (el enfermo continúa siendo obeso), vemos que los enfermos con mejor resultado mejoran en calidad de vida (puntuación menos en

autoestima negativa), lo que coincide con los estudios que informaron mejoría en autoestima, autoconfianza, asertividad y de las relaciones interpersonales.^{3-5,15,80}

La conducta alimentaria tras la cirugía mejora con la pérdida de peso, al disminuir la insatisfacción corporal.^{5,15,20,21,60,73,74,89} Nuestro grupo de pacientes con IMC < 30 tuvo menos insatisfacción corporal y puntuó menos en el EDI Total (sería un indicador de disfunción alimentaria global), siendo la pérdida absoluta de peso mucho mayor (39% de pérdida de peso frente a 26%).

Al analizar la personalidad de los pacientes, se describió que tras la pérdida de peso existe una correlación con los perfiles medidos por el MMPI⁴⁹ y que tras la cirugía desciende la puntuación en los rasgos de personalidad del grupo oral (desconfianza, inseguridad, susceptibilidad, dependencia, conformidad e inestabilidad emocional).⁴⁵ Nuestro grupo de pacientes con IMC < 30 puntuó menos en evitativo y límite, este hallazgo coincide con estudios anteriores, en el sentido de que tras la cirugía disminuyen los elementos fóbicos y de inestabilidad emocional. Hafner y col.¹³ describieron aumento de elementos fóbicos a pesar de seguir perdiendo peso tras la cirugía. Estos autores explicaron sus hallazgos basándose en la alta puntuación en elementos fóbicos antes de la cirugía y en el malestar que le provoca al paciente, una vez operado, enfrentarse a los elementos que previamente eran fóbicos. La menor puntuación en elementos fóbicos y de inestabilidad emocional en nuestro grupo que ha perdido más peso parece coincidir con los estudios que encontraron mayor puntuación en patología límite y psicopática en pacientes con insuficiente pérdida de peso tras la cirugía.^{11,49,50}

La pérdida de peso y la respuesta al tratamiento quirúrgico según el IMC no se correlacionan con el nivel socioeconómico de los pacientes, a diferencia del estudio de Martin y col.,⁸¹ que encontró un mayor número de complicaciones físicas y psicológicas tras la cirugía en pacientes con bajo nivel socioeconómico.

Para concluir, el grupo de pacientes que tras la cirugía consiguieron mejor respuesta (IMC

Los pacientes que fueron intervenidos hace más de 24 meses se diferencian del resto por presentar mayor puntuación en miedo a madurar, ansiedad y depresión. Estos datos podrían interpretarse de dos maneras: por un lado, que la mejoría psicopatológica del enfermo es transitoria y que a largo plazo se recuperan los niveles de malestar previos; por otra parte, que el diagnóstico psiquiátrico no se modifica con la pérdida de peso tras la cirugía, aunque se manifieste mejoría transitoria en los primeros 24 meses.³⁶ *Diferencias según el sexo*

Las proporciones de hombres en los estudios de pacientes con obesidad mórbida que son intervenidos quirúrgicamente son bajos, de ahí que se hayan encontrado muchas limitaciones para la obtención de resultados concluyentes.

En nuestro estudio encontramos 15% de hombres en la muestra, en coincidencia con los porcentajes de otros estudios, que van de 7% a 33%.^{11,15,16,33,96} La mayoría de estos estudios no encontraron diferencias significativas respecto del estado de los pacientes antes de ser intervenidos.^{11,33} Karlsson y col.¹⁵ encontraron mayor tasa de población masculina (33%) que presentaba menor cantidad de problemas psicológicos que las mujeres. La pérdida de peso fue más rápida en las mujeres en los primeros seis meses, pero a los 2 años de la intervención ya no había diferencias entre ambos grupos. Nuestro estudio coincide con este último, ya que encontramos mayor puntuación en "somatización" (SCL-90-R) y "esquizoide" (interpretada por la existencia de rasgos de la personalidad) (MILLON).

El resto de estudios publicados presentan resultados contradictorios y muestras de pocos enfermos. Así, se describió más pesimismo en los hombres ante el tratamiento quirúrgico,⁴⁴ más positivos e impulsivos antes de la operación,⁵⁵ más inseguros y dependientes,⁴⁵ menos desinhibición y atracones,⁹⁷ que solicitan menos el tratamiento quirúrgico y cuando lo hacen es porque tienen complicaciones médicas importantes⁹⁸ y más dependientes.⁹⁹ *Relación entre el estado psicopatológico y la conducta alimentaria*

Al analizar la asociación existente en nuestros pacientes en cuanto a su estado psicológico y su

conducta alimentaria, vemos que el malestar psicológico fue uno de los factores más importantes en nuestra muestra. La conducta alimentaria, en conjunto, también presentó una especial influencia en el comportamiento de nuestros enfermos. Así, podemos destacar elementos de tipo bulímico (desinhibición y descontrol alimentario), de tipo anoréxico (restricción y control alimentario), factores psicológicos relacionados con la conducta alimentaria (inefectividad y recelo) y factores de personalidad (inmadurez y actitud hostil). De acuerdo con estos resultados, podemos afirmar que el malestar psicológico y la conducta alimentaria anómala tienen un papel importante en nuestros enfermos. Estos hallazgos nos orientan hacia la necesidad de un adecuado control de esta población antes de ser intervenida para un correcto manejo de su estado mental y comportamiento.

CONCLUSIONES

En nuestra muestra de pacientes con obesidad mórbida encontramos una prevalencia de trastornos psiquiátricos del 29.4%, lo que confirma que se trata de una población de riesgo necesitada de evaluación sistemática para adoptar medidas de tipo preventivo o terapéutico.

El diagnóstico más frecuente en nuestra muestra fue el de "trastorno del estado de ánimo"; este hallazgo está en consonancia con lo referido en la bibliografía relativa a este tipo de población. Este hecho también concuerda con la asociación encontrada entre el diagnóstico psiquiátrico y afectividad negativa medida con la LQOLP-EU.

Nuestras pacientes obesas con diagnóstico psiquiátrico presentaban puntuaciones especialmente altas en el factor hostilidad de la SCL-90R y en la puntuación total de la escala (GGI), lo que hablaría de la existencia de un malestar psicológico general especialmente intenso en esta subpoblación y de la existencia de una relación particularmente conflictiva y hostil con su entorno.

En lo relativo a patología alimentaria, encontramos una prevalencia de 4% para la anorexia nerviosa, de 4% para la bulimia nerviosa y de 16% para el trastorno por atracón. Estos valores son significativamente superiores a los encontrados en la población general y confirman la existencia de una alta tasa de trastornos de la alimentación en la población obesa. Por otra parte, la existencia de patología psiquiátrica se asocia con mayor incidencia de patología alimentaria.

En lo referente a las relaciones de pareja, nuestras pacientes con diagnóstico psiquiátrico presentaban mayores disfunciones que las que no presentaban patología psiquiátrica, con menor capacidad de resolución de conflictos y disminución de la capacidad para disfrutar del tiempo libre. Por otra parte, casi todos los pacientes con dificultades de pareja presentaban diagnóstico psiquiátrico, lo que hablaría de la asociación entre estos dos factores.

La pérdida de peso tras la intervención se correspondió en nuestra muestra con una reducción significativa de la insatisfacción corporal y de la búsqueda del adelgazamiento, con una afectividad más positiva, menor hostilidad, mayores rasgos narcisistas y menor distorsión en la relación de pareja, apareciendo como un factor independiente del diagnóstico psiquiátrico.

Aquellas pacientes en las que la intervención quirúrgica indujo una adecuada pérdida de peso (representado por el índice de masa corporal inferior a 30 en el momento de la evaluación) presentaron mayor autoestima, menor insatisfacción corporal, menos disfunciones alimentarias y menos rasgos evitativos y límite de personalidad. Lo que confirma la influencia positiva del control de la obesidad en el funcionamiento psicológico del paciente.

A modo de resumen, podemos señalar que nuestros hallazgos confirman globalmente la dimensión biopsicosocial de la obesidad mórbida, poniendo de manifiesto la alta incidencia de patología psiquiátrica en esta población, que se muestra como población de riesgo necesitada de estudio y, a menudo, de tratamiento. Nuestros resultados confirman igualmente la efectividad de las técnicas quirúrgicas en el tratamiento de esta patología, lo que pone de manifiesto cómo el éxito en el tratamiento produce disminución del malestar psicológico experimentado por el paciente y mejora su calidad de vida y, en particular, la de sus relaciones interpersonales, de forma que, en función de nuestros hallazgos, podemos considerar que una gran parte de la psicopatología detectada en

estos sujetos derivaría del malestar producido por la propia obesidad y podría verse notablemente atenuada con la pérdida de peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spilker B. Quality of life assessment in clinical trials. New York: Raven Press, 1990.
2. Nordentoft M, Knudsen HC, Jessen-Petersen B, Krasnik A, Saelan H, Treufeldt P, Wetche B. CAPP-Copenhagen Community Psychiatric Project. Implementation of community mental health centres in Copenhagen: effects of service utilization, social integration, quality of life and positive and negative symptoms. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1996; 31: 336-344.
3. Kral JG. Morbid obesity and related health risks. *Annals of Internal Medicine* 1985; 103: 1043-7.
4. Kral JG, Sjöström LV, and Sullivan MBE. Assessment of quality of life before and after surgery for severe obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 1992; 55(suppl): 611S-4S.
5. Lang T, Hauser R, Schlumpf R, Klaghofer R, Buddeberg C. Psychological comorbidity and quality of life of patients with morbid obesity and requesting gastric banding. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 2000; 20: 739-48.
6. Reinhold RB. Critical analysis of long-term weight loss following gastric bypass. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1982; 155:385-94.
7. Mason EE, Maher JW, Scott DH, et al. Ten years of vertical banded gastroplasty for severe obesity. *Probl Gen Surg* 1992; 9:280-9.
8. Weiner R, Datz M, Wagner D, Bockhorn H. Quality of life after laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity. *Obesity Surgery* 1999; 9: 539-45.
9. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, Ramanathan R, Luketich J. Outcomes after laparoscopic Roux- en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Annals of Surgery* 2000; 232: 515-529.
10. Hawke A, O'Brien P, Watts JM, et al: Psychosocial and physical activity changes after gastric restrictive procedures for morbid obesity. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1990; 60:755-8.
11. Larsen F. Psychosocial function before and after gastric banding surgery for morbid obesity. A prospective psychiatric study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990; suppl 359: 82.
12. Naslund I, Agren G. Social effects of gastric restrictive surgery for morbid obesity. *International Journal of Obesity* 1990; 14(suppl 2): 159.
13. Hafner RJ, Rogers J and Watts McK. Psychological status before and after gastric restriction as predictors of weight loss in the morbidly obese. *Journal of Psychosomatic Research* 1990; 34: 295-302.
14. NIH Technology Assessment Conference Statement 30 March-1April, 1992.
15. Karlsson J, Sjöström L, and Sullivan M. Swedish obese subjects (SOS)-an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health related quality of life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. *International Journal of Obesity* 1998; 22: 113-126.
16. Bull RH, Legorreta G. Outcome of gastric surgery for morbid obesity: weight changes and personality traits. *Psychotherapy and Psychosomatic* 1991; 56: 146-156.
17. Wölfel R, Günter K, Rümenap T et al. Weight reduction after gastric bypass and horizontal gastroplasty for morbid obesity. Results after 10 years. *European Journal of Surgery* 1994; 160: 219-225.
18. Le Pen C, Lévy E, Loos F, Banzet MN, Basdevant A. "Specific" scale compared with "generic" scale: a double measurement of the quality of life in a French community sample of obese subjects. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1998; 52: 445-450.
19. Charles SC. Psychiatric evaluation of morbidly obese patients. *Gastroenterology Clinics of North America* 1987; 16: 3.
20. Hsu L.K.G, Betancourt S, Sullivan S.P. Eating disturbances before and after vertical banded gastroplasty: a pilot study. *International Journal of Eating Disorders*, 1996; 19: 23-34.
21. Resch M, Jako P, Sido Z, Haasz P. The combined effect of psychotherapy and fluoxetine on obesity. *Orvosi Hetilap* 1999; 3: 2221-5.
22. Stunkard AJ and Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *Journal of Psychosomatic Research*, 1985; 29: 71-83.
23. Stunkard AJ, Stinnet JL, Smoller AD. Psychological and social aspects of the surgical treatment of obesity. *American Journal of Psychiatry* 1986; 143:417-429.
24. Sugeran HJ, Starkey JV, & Birkenhauer R. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non-sweets eaters. *American Surgery* 1987; 205: 613-24.
25. McLean LD, Rhode BM, & Forse RA. Late results of vertical banded gastroplasty for morbid and superobesity. *Surgery* 1990; 107: 20-27.
26. Pories WJ. The surgical approach to morbid obesity. In D.C. Sabiston (ED.), *Textbook of surgery* (pp. 851-865). Philadelphia: W. B. Saunders. 1991.
27. Hernández-Estefanía R, González-Lamuno D, García-Ribes M, García-Fuentes M, Cagigas JC, Ingelmo A, Escalante C. Variables affecting BMI evolution at 2 and 5 years after vertical banded gastroplasty. *Obesity Surgery* 2000; 10: 160-6.
28. Suter M, Jayet C, Jayet A. Vertical banded gastroplasty: long-term results comparing three different techniques. *Obesity Surgery* 2000; 10: 41-7.
29. Yale CE, & Weiler SJ. Weight control after vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *American Journal of Psychiatry* 1991; 62: 13-19.
30. Kral JG, Gortz L, Hermansson G, & Wallin GS. Gastroplasty for obesity: Long-term weight loss improved by vagotomy. *World Journal of Surgery* 1993; 17: 75-79.
31. Kriwanek S, Blauensteiner W, Lebisch E, Beckerhinn P, Roka R. Dietary changes after vertical banded gastroplasty. *Obesity*

- Surgery 2000; 10: 37-40.
32. Halmi KA, Long M, Stunkard AJ & Mason E. Psychiatric diagnosis of morbidly obese gastric bypass patients. *American Journal of Psychiatry* 1980a; 137: 470-472.
 33. Black DW, Goldstein RB, M.S.W., M.P.H., and Mason EE. Prevalence of mental disorder in 88 morbidly obese bariatric clinic patients. *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 227-234.
 34. Gormally J, Black S, daston S & Rardin D. The assesment of binge eating severity among obese persons. *Addictive Behaviors* 1982; 7: 47-55.
 35. Thompson J.L., Maore M.M. y Thomas J.R.: Effects of diet and diet-plus-exercise programs on resting metabolic rate a meta-analysis. *Int J Sports Nut.* 6:41-61,1990 59.- US Departament of Health and Human Services. *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General.* Atlanta, GA: Departament of Health and Human Services, Centers for Diseases Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion,1996.
 36. Halmi KA, Stunkard AJ, Masson EE. Emotional responses to weight reduction by three methods: gastric bypass, jejuoileal bypass, diett. *American Journal of Clinical Nutrition* 1980b; 33: 446-451.
 37. Rand CSW, MacGregor A, Hankins G. Gastric bypass surgery for obesity: weight loss, psychosocial outcome and morbidity one and three years later. *Southern Medical Journal* 1986; 79: 1511-1514.
 38. Kalucy RS, Crisp AH. Some psychological and social implications of massive obesity. *Journal of Psychosomatic Research* 1974; 18: 465-473.
 39. Espmark S. Psychological effects of intestinal and gastric bypass. In: Maxwell JC, Gazet J-C, Pilkington TRE, eds. *Surgical management of obesity.* London: Academic Press, 1980: 189-208.
 40. Mills JK. A note on interpersonal sensitivity and psychotic symptomatology in obese adult outpatients with a history of childhood obesity. *The Journal of Psychology* 1995a; 129: 345-348.
 41. Bruch H. *Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa and the Person Within.* New York: Basic. 1973.
 42. Blankmeyer BL, Smylie KD, Price DC, Costello RM, McFee AS, Fuller DS. A replicated five MMPI typology of morbidly obese female candidates for gastric bypass. *International Journal of Obesity* 1990; 4: 235-247.
 43. Castelnuovo-Tedesco P, Schiebel P. Studies of superobesity: I. Psychological characteristics of superobese parients. *International Journal Psychiatry in Medicine* 1975; 6: 465-480.
 44. Abram HS, Meixel SA, Webb WW, Scott HW. Psychological adaption to jejuoileal bypass for morbid obesity. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1976; 162: 151-157.
 45. Larsen F and Torgersen S. Personality changes after gastric banding surgery for morbid obesity. A prospective study. *Journal of Psychosomatic Research* 1989; 33: 323-334.
 46. Castelnuovo-Tedesco P. Bypass surgery for superobesity. In Blacher RS(ed.): *The Psychological Experience of Surgery.* New York, John Wiley, 1987, pp 161-193.
 47. Fulop G, Strain JJ, Vita J, Lyons JS, Hammer JS. Impact of psychiatric comorbidity on length of hospital stay for medical/surgical patients: A preliminary report. *American Journal of Psychiatry* 1987; 144: 878-882.
 48. Cummings NA, Follette WT. Psychiatric services and medical utilization in a prepaid plan setting: Part II. *Medical Care* 1968; 6: 31-41.
 49. Barrash J, Rodriguez EM, Scott DH, Mason EE, Sines JO. The utility of MMPI subtypes for the prediction of weight loss after bariatric surgery. *International Journal of Obesity* 1987; 11: 115-128.
 50. Jonsson B, Bjorvell H, Levander S, Rossner S. Personality traits predicting weight loss outcome in obese patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1986; 74: 384-387.
 51. Wadden TA & Stunkard AJ. Social and psychological consequences of obesity. *Annals of Internal Medicine* 1985; 3: 1062-1067.
 52. Atkinson RM, Ringuette EL. A survey of biographical and psychological features in extraordinary fatness. *Psychosomatic Medicine* 1967; 29: 121-133.
 53. Getler R, Ramsey-Stewart G. Preoperative psychiatric assessment of patients presenting for gastric bariatric surgery. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1986; 56: 157-161.
 54. Price RA, Cadoret RJ, Stunkard AJ, Troughton E. Genetic contribution to human fatness: an adoption study. *American Journal of Psychiatry* 1987; 144: 1003-1008.
 55. Hutzler JC, Keen J, Molinari V et al. Super-obesity: A psychiatric profile of patient electing gastric stapling for the treatment of morbid obesity. *Journal of Clinical Psychiatry* 1981; 42: 458-462.
 56. Rand CS, Kuldau JM, Robbins L: Surgery for obesity and marriage quality. *The Journal of American Medical Association* 1982; 247: 1419-1422.
 57. Hafner RJ, Watts JM, Rogers J. Quality of life after bypass for morbid obesity. *International Journal of Obesity* 1991; 15: 555-560.
 58. National Institute of Health (NIH). *Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity.* *Annals of Internal Medicine* 1991; 115: 959-961.
 59. Fettes P, and Williams DE. Assessment and treatment of morbid obesity. In: Thompson JK. *Body image, Eating disorders and Obesity.* American Psychological Association. 1996.
 60. Garner DM, & Olmsted MP, & Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders* 1983; 2: 15-34.
 61. Garner DM. *Eating Disorder Inventory-2: Professional Manual.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 1991.
 62. Derogatis LR. *SCL-90 R version. Manual I.* Baltimore: John Hopkins University School of Medicine, 1977.
 63. Beck AT & Beamesderfer A. Assessment of depression: The depression inventory. In: P. Pichot (Ed), *Psychological measurement in psychopharmacology*, 1974; vol 7. Paris: Kargel, Basel.
 64. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1960; 23: 26-62.
 65. Millon T. (1987). *Millon Clinical Multiaxial Inventory-II: Manual for the MCMI-II.* Minneapolis: National Computer Systems.
 66. Butcher JN, Dahlstrom WG, Graham JR, Tellegen A & Kaemer B. *Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2). Manual for administration and scoring.* Minneapolis: University of Minnesota Press. 1989.
 67. World Health Organization. *International Personality Disorders Examination.* Geneva 1996

68. Halverson JD & Koehler RE: Gastric bypass: an analysis of weight loss and factors determining success. *Surgery* 1981; 90: 446-455.
69. Harris MB & Green D: Psychosocial effects of gastric reduction surgery for obesity. *International Journal of Obesity* 1982; 6: 527-539.
70. Solow C, Silerfarb PM, Swift K. Psychosocial effects of intestinal bypass surgery for severe obesity. *New England Journal of Medicine* 1974; 290: 300-304.
71. Solow C. Psychosocial aspects of intestinal bypass surgery for massive obesity: Current status. *American Journal of Clinical Nutrition* 1977; 30: 103-108.
72. La Manna A, Ricci GB, Giorgi I, Gossemberg M, La Manna L, Catona A. Psychological effects of vertical banded gastroplasty on pathologically obese patients. *Obesity Surgery* 1992; 2: 239-243.
73. Chandarana P, Holliday R, Conlon P, Deslippe T. Psychosocial considerations in gastric stapling surgery. *Journal of Psychosomatic Research* 1988; 32: 85-92.
74. Adami GF, Gandolfo P, Campostano A, Bauer B, Cocchi FH, & Scopinaro N. Eating Disorder Inventory in the assessment of psychosocial status in the obese patients prior to and at long term following biliopancreatic diversion for obesity. *International Journal of Eating Disorders* 1994; 15: 267-274.
75. van Gemert WG, Severeijns RM, Greve JWM, Groenman N, and Soeters PB. Psychological functioning of morbidly obese patients after surgical treatment. *International Journal of Obesity* 1998; 22: 393-398.
76. Gaité L, Vazquez-Barquero JL, et al. Quality of Life in Schizophrenia: Development, Reliability and Internal Consistency of the Lancashire Quality of Life Profile-European Version EPSILON Study. *British Journal of Psychiatry* 2000; Suppl 39: s49-s54.
77. Henderson M & Freeman CPL: A self-rating scale for bulimia: the BITE. *British Journal of Psychiatry* 1987; 150: 18-24.
78. Olson DH, Fournier DG, & Druckman JM. Enriching & Nurturing Relationship Issues, Communication & Happiness. In DH Olson, HI McCubbin, H. Barnes, A. Larsen, M. Muxen, M. Wilson. *Family Inventories*. University of Minnesota. Second edition. 1992.
79. Mendelson M, Weinberg N, Stunkard AJ: Obesity in men-a clinical study of 25 cases. *Annals of Internal Medicine* 1960; 54:660-671.
80. Deurengeer P, van Poppel G, Hautvast JGAG. Morbiditeit en subjectief welbevinden bij jonge volwassen met overgewicht. (Morbidity and subjective well-being of young overweight adults). *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde* 1984; 128: 940-4.
81. Martin LF, Tan TL, Holmes PA, et al. Preoperative insurance status influences postoperative complication rates for gastric bypass. *American Journal of Surgery* 1991; 161: 625-34.
82. Fontaine KR, Bartlett SJ, and Barofsky I. Health-Related Quality of Life Among Obese Persons Seeking and not Currently Seeking Treatment. *International Journal of Eating Disorders* 2000; 27: 101-105.
83. Higgs ML, Wade T, Cescato M et al. Differences between treatment seekers in an obese population: medical intervention vs. Dietary restriction. *Journal of Behavioral Medicine*, 1997; 20: 391-405.
84. Berman WH, Berman ER, Heymsfield S, Fauci M, Ackerman S. The incidence and comorbidity of psychiatric disorders in obese clinic patients. *Journal of Personality Disorders* 1992; 6:168-175.
85. Hall JC, Horne K, O'Brien DE, Watts JMck. Patient well-being after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1983; 53: 321-324.
86. Gentry K, Halverson JD, and Heisler S. Psychologic assessment of morbidly obese patients undergoing gastric bypass: A comparison of preoperative and postoperative adjustment. *Surgery* 1984; 95 : 2.
87. Valley V, & Grace DM. Psychological risk factors in gastric surgery for obesity: Identifying guidelines for screening. *International Journal of Obesity* 1987; 11: 105-113.
88. Espmark S. Eridophobi och fetma. Stockholm: Karolinska Sjukhuset, 1976.
89. Sugerman HJ, Londrey GL, Kellum JM, et al. Weight loss with vertical banded gastroplasty and roux-y gastric bypass for morbid obesity with selective versus random assignment. *The American Journal of Surgery* 1989; 157: 93-102.
90. Ryden O, Olson SA, Danielson A, & Nilson-Ehle P. Weight loss after gastroplasty: Psychological sequelae in relation to clinical and metabolic observations. *Journal of The American College of Nutrition* 1989; 8: 15-23.
91. DeWind LT & Payne JH: Intestinal bypass surgery for morbid obesity. *The Journal of American Medical Association* 1976; 236: 2298-2301.
92. Olson SA, Ryden O, Danielsson A & Nilsson-Ehle P: Weight reduction after gastroplasty: the predictive value of surgical, metabolic, and psychological variables. *International Journal of Obesity* 1984; 8: 245-258.
93. Mills MJ, and Stunkard AJ: Behavioral changes following surgery for obesity. *American Journal of Psychiatry* 1976; 133: 527-531.
94. O'Leary JP: Jejunoileal bypass in the treatment of morbid obesity. *International Journal of Obesity* 1978; 2: 191-196.
95. Napoleon A. The presentation of personalities in plastic surgery. *Annals of Plastic Surgery* 1993; 31: 193-208.
96. Grana AS, Coolidge FL, and Merwin MM. Personality profiles of the morbidly obese. *Journal of Clinical Psychology* 1998; 45: 763-765.
97. Björvell H, Aly A, Langius A et al. Indicators of changes in weight and eating behaviour in severely obese patients treated in a nursing behavioural program. *International Journal of Obesity* 1994; 18: 521-525.
98. Martin LF, Tan TL, Holmes PA, et al. Can morbidly obese patients safely lose weight preoperatively? *The American Journal of Surgery* 1995; 169: 245-253.
99. Mills JK. Interpersonal dependency in alcoholic and obese men. *Psychological Reports*, 1995b; 76: 737-738.

MODELO MOLECULAR UNIFICADO DE ESTRÉS OXIDATIVO EN LAS ENFERMEDADES DE ALZHEIMER Y PARKINSON



Columnista Experto de SIIC
Dra. Marlene Jiménez del Río

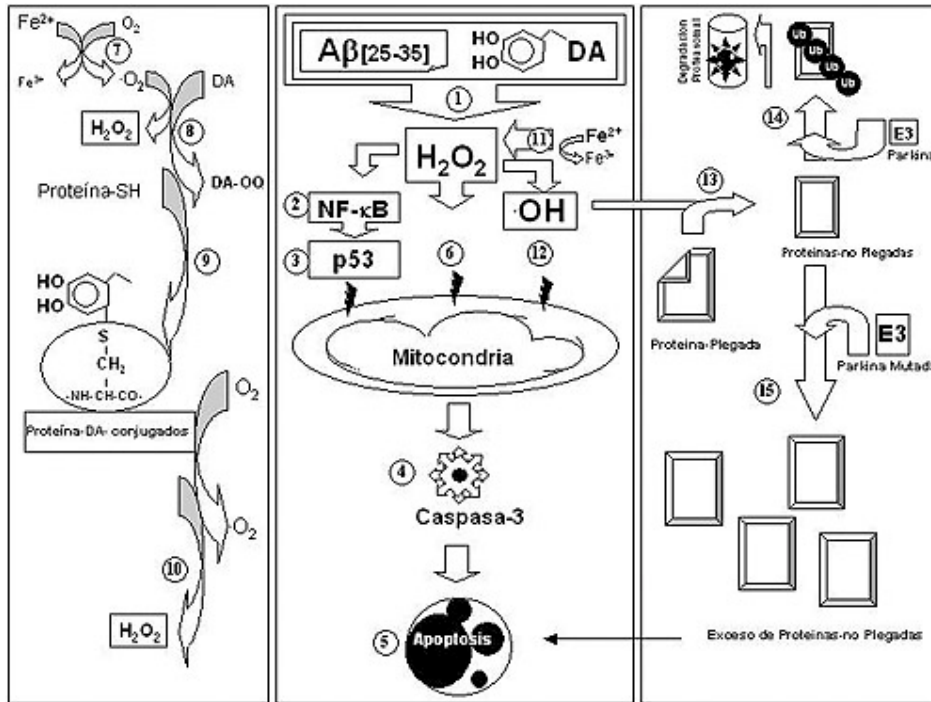
Profesora Asistente e Investigadora Científica. Campo de especialización: Neurobiología

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) son dos entidades neurodegenerativas progresivas que afectan a millones de personas en el mundo y ocupan un lugar preeminente en la investigación científica mundial. Clínicamente, la EA se diferencia de la EP por presentar un deterioro intelectual progresivo que involucra no solamente la pérdida de las funciones de memoria, orientación y lenguaje sino que también trastorna otros componentes funcionales más complejos, como la personalidad, el juicio, la solución de problemas, la capacidad de cálculo, la habilidad para las construcciones visuoespaciales y un estado absoluto de dependencia mental y física,¹ mientras que la EP se caracteriza por la manifestación de movimientos lentos del cuerpo, rigidez muscular, temblor y pérdida del equilibrio en la postura.² Patológicamente, la EA se caracteriza por la presencia de una atrofia cerebral grave y por la presencia de cinco marcadores típicos: marcada reactividad de la glía, significativo despoblamiento neuronal, gran cantidad de depósitos de hierro, de placas neuríticas (PN) y de ovillos neurofibrilares (ONF).^{3,4} Notoriamente, el mayor componente de las PN es un fragmento proteínico denominado beta-amiloide (A β). Este péptido se genera por un proceso de digestión proteolítica por las secretasas α , β y γ a partir de su proteína precursora de amiloide (PPA). Así, el fragmento A β que mayoritariamente se produce en condiciones normales, contiene 40 aminoácidos (A β 1-40), por la acción enzimática regulada de la β γ -secretasa. Sin embargo, un fragmento ligeramente largo de 42 a.a. (A β 1-42) se genera por la acción enzimática anormal de la γ -secretasa.⁵ Justamente, mutaciones en los genes de la presenilina 1 (PS1), la presenilina 2 (PS2), y la PPA incrementan la producción exagerada del A β [1-42] en la EA de origen familiar (EAF). Es interesante destacar que, hasta el momento, el grupo familiar más numeroso del mundo con una mutación puntual en el gen de la presenilina 1 ha sido descrito en Colombia.⁶ Esta mutación, denominada PS1-E280A, es el resultado de la sustitución del aminoácido ácido glutámico por el aminoácido alanina en el codón 280 de PS-1. Efectivamente, se demostró que esta mutación induce un incremento exagerado en la generación y acúmulo del A β [1-42] presentando una patología cerebral grave que conlleva finalmente a un inicio temprano o precoz (< 60 años) de la enfermedad.⁷ Como resultado de esta patología genética, se prevé un aumento alarmante de nuevos casos con EA familiar en los próximos años, no solo en el departamento de Antioquia sino en todo el país. Por otra parte, la EP se caracteriza, patológicamente, por una degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la región pars compacta de la sustancia negra, depósitos de hierro y la aparición de inclusiones eosinofílicas neurofilamentosas compuestas principalmente de la proteína α -sinucleína, denominados cuerpos de Lewis.^{8,9} Debido a que un porcentaje significativo de pacientes manifiestan características clínicas y patológicas de Alzheimer y Parkinson,¹⁰⁻¹³ es razonable pensar en la existencia de un mecanismo patogénico común entre las dos enfermedades. Sin embargo, hasta el presente, no se evidenciaron claramente cuáles son los eventos de señalización (moleculares, patológicos o de ambos tipos) que desencadenan la pérdida neuronal *in vivo* con manifestación propia a cada entidad neurológica, o con manifestación clínica-patológica mixta de ambas enfermedades. Durante los últimos años se propusieron varias hipótesis para tratar de explicar las causas de la pérdida y neurodegeneración de la región del hipocampo y de la sustancia negra en los pacientes con Alzheimer y Parkinson. No obstante, la hipótesis de mayor impacto y aceptación postula que estas enfermedades neurodegenerativas resultan de un proceso de estrés oxidativo ([EO] definido como un desequilibrio entre la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno [ERO] tales como el ion súperoxido [\cdot O₂], peroóxido de hidrógeno [H₂O₂], radicales hidroxilo [OH], y la disminución o ausencia de los sistemas de respuesta antioxidante –enzimáticos o no enzimáticos– celulares). Este proceso de EO es generado por el péptido de A β [1-42] en la EA,¹⁴ o por toxinas endógenas o exógenas en EP,^{15,16} respectivamente. Es de notar que hasta el presente, los mecanismos moleculares exactos que inducen muerte neuronal en los sistemas hipocámpico, catecolaminérgico y serotoninérgico no han sido

completamente establecidos. En este sentido, nuestro grupo de investigación se interesó por dilucidar los mecanismos de señalización celular que expliquen la pérdida neuronal en estos desórdenes neurodegenerativos, y con base en la hipótesis que propone que en la EA y la EP intervienen cascadas de eventos moleculares y patológicos comunes, seleccionamos linfocitos de sangre periférica (LSP) humana como modelo celular de estudio; como estímulos tóxicos elegimos el fragmento de A β [25-35], el cual es el dominio tóxico del péptido A β [1-42]; la 6-hidroxidopamina (6-OHDA), la 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT) y la 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT), las cuales son neurotoxinas selectivas de destrucción de los circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos, respectivamente. Adicionalmente, utilizamos la dopamina (DA) y algunos metales de transición (hierro, cobre, zinc y manganeso) como generadores de estrés oxidativo. En un trabajo previo Walkinshaw y Waters¹⁷ demostraron que la 6-OHDA inducía apoptosis (muerte celular programada, caracterizada morfológicamente por la reducción del volumen celular, condensación y fragmentación nuclear y formación de estructuras vesiculares o cuerpos apoptóticos¹⁸) en la línea neuronal PC-12. Este artículo, y una búsqueda cuidadosa en la literatura científica, nos indicó que eran inexistentes los informes que estudiaban los efectos tóxicos de la 6-OHDA, 5,6-DHT y 5,7-DHT en un modelo único celular. Por lo tanto, con el objetivo de ampliar el conocimiento con estos estímulos tóxicos *in vitro*, y aprovechando la posibilidad técnica de evaluar directamente la morfología celular normal y apoptótica con la tinción de viabilidad naranja de acridina/bromuro de etidio (NA/BE), inicialmente logramos evidenciar que concentraciones crecientes (50, 150, 250 μ M) de las toxinas dopaminérgicas y serotoninérgicas inducían apoptosis (v. gr. 10%, 50% y 78%, respectivamente, con 6-OHDA) en LSP.¹⁹ Este resultado nos condujo a determinar si el efecto apoptótico tenía lugar por un mecanismo específico intracelular y si este efecto era dependiente de los productos de oxidación (quinonas y ERO) de dichas toxinas. Efectivamente, al emplear el inhibidor específico de transporte de monoaminas, la desipramina, y antioxidantes como ácido ascórbico, N-acetil-cisteína, 17 β -estradiol, observamos una reducción de su efecto tóxico comparable al observado con LSP sin ningún tratamiento (< 1% índice apoptótico). Estos resultados claramente mostraron que la acción nociva de estos estímulos tenía lugar en el interior de la célula y que requería un proceso de oxidación. Posteriormente, nos interesamos en investigar cuál era específicamente la especie reactiva de oxígeno generada durante el proceso de oxidación de estas neurotoxinas. De hecho, no fue una sorpresa encontrar que el H₂O₂ es la especie que mayoritariamente se genera en este proceso de oxidación, pero lo más interesante fue determinar cuál era la conexión entre el H₂O₂ y la morfología apoptótica. Para dar respuesta a esta pregunta realizamos cuatro experimentos básicos: (1) determinamos la cinética de producción de H₂O₂ por las tres toxinas y simultáneamente evaluamos la morfología de apoptosis; (2) inhibimos la acción de la proteasa caspasa-3, principal molécula ejecutora de muerte neuronal por apoptosis, utilizando el bloqueador específico Ac-DEVD-cho; (3) también bloqueamos la síntesis de proteínas y del ARNm, utilizando los inhibidores actinomicina-D y cicloheximida, respectivamente; (4) finalmente, utilizando la técnica de reconocimiento por inmunohistoquímica, determinamos si los factores de transcripción como el factor nuclear kappa-B (NF- κ B), p53 y c-Jun estaban implicadas como moléculas activas en el proceso de muerte programada. De acuerdo con este diseño experimental, logramos demostrar que la generación de H₂O₂ es concomitante con la morfología típica de apoptosis, y que ésta depende de la activación de la caspasa-3. Además, logramos demostrar que la inducción apoptótica por parte de las toxinas/(H₂O₂) dependía de la síntesis de ARNm y proteínas *de novo*. Detectamos la activación simultánea de los factores NF- κ B, p53, c-Jun asociada a morfología apoptótica en linfocitos expuestos a las neurotoxinas. Tomados en conjunto estos hallazgos nos permitieron concluir, primero, que la acción citotóxica, expresada en términos de porcentajes apoptóticos, de la 6-OHDA, la 5,6-DHT y la 5,7-DHT y por consiguiente la generación del H₂O₂ dependía de la concentración y velocidad de oxidación de las toxinas; segundo, que el H₂O₂ es una molécula que desencadena una cascada de eventos secuenciales conducentes a apoptosis, a saber: [6-OHDA, 5,6-DHT; 5,7-DHT] > quinonas + H₂O₂ > MAP quinonas > c-Jun, NF- κ B > p53 > caspasa-3 > fragmentación nuclear del ADN. Finalmente, la dilucidación de los eventos moleculares comunes involucrados en la inducción de apoptosis por estas neurotoxinas, proporcionó nueva información en la comprensión de la muerte neuronal en la EP, y sugirieron que el estrés oxidativo juega un papel predominante en la patología de EP. Con los resultados anteriores y la observación de Behl y colaboradores²⁰ acerca de que el A β producía H₂O₂, nos incitó a determinar si el A β [25-35] podría causar efectos similares a los observados con la 6-OHDA.¹⁹ Mediante el empleo de técnicas de visualización de apoptosis, detección de H₂O₂, bloqueo de síntesis *de novo* de ARNm y proteínas; inhibición específica de la caspasa-3; inhibición específica del NF- κ B con el bloqueante PDTC,

detección de la activación nuclear del NF- κ B por las técnicas de reconocimiento inmunohistoquímica y por el ensayo de cambio de movilidad electroforética (EMSA), detección con inmunohistoquímica de la activación de p53 y c-Jun, logramos demostrar efectivamente que el péptido (10 μ M) A β [25-35] produce H₂O₂,²¹ y que a su vez este compuesto induce una cascada específica de señalización de muerte celular análoga a la descrita con la 6-OHDA, es decir, [A β (25-35)] > H₂O₂ > MAP quinasas > c-Jun, NF- κ B > p53 > caspasa-3 > fragmentación nuclear = apoptosis. Es de hacer notar que algunas de estas moléculas o proteínas involucradas en esta señalización han sido corroboradas por las observaciones reportadas por McLellan y col.,²² en las cuales detectaron la producción de H₂O₂ y radicales libres de oxígeno por las placas de A β *in vivo* en un modelo transgénico de Alzheimer y *ex vivo* a partir de tejido humano *post mortem* de Alzheimer; y por observaciones recientes en nuestro laboratorio que mostraron la activación de NF- κ B, p53, c-Jun y Par-4 en tejido *post mortem (in situ)* de pacientes con Alzheimer.²³ Es más, en el trabajo mencionado,²¹ mostramos que (25 μ M) Fe²⁺ incrementó el efecto tóxico del A β de 2 a 5 veces en un intervalo de tiempo de 24 a 48 horas. Este incremento apoptótico resultó de la propiedad química del Fe²⁺ de potenciar el A β para la generación de ERO y la producción de radicales libres de oxígeno. Cabe destacar que el efecto nocivo del A β en presencia de Fe²⁺ fue independiente de la activación de NF- κ B, p53 y c-Jun. Con estas observaciones logramos establecer un mecanismo operacional alternativo y modulado por el metal, en el cual, [A β > H₂O₂ + Fe²⁺ > ERO > caspasa-3 > fragmentación nuclear = apoptosis. En conclusión, tomadas en conjunto estas investigaciones^{19,21} brindan una explicación del efecto nocivo de las neurotoxinas y el programa de activación molecular de muerte que se desencadena a partir de la molécula H₂O₂, en concordancia con las características típicas de apoptosis. Es de destacar que aunque la cascada de eventos moleculares inducidas por las neurotoxinas y el A β presentan características bioquímicas comunes, no se había establecido una relación directa entre estos eventos moleculares (estrés oxidativo) con los factores genéticos. Gracias a un estudio previo realizado en Colombia por Pineda-Trujillo y col.,²⁴ en el cual se había descubierto una nueva mutación consistente en una sustitución de una cisteína por una tirosina en el codón 212 del gen de la *parkina*, en individuos provenientes de dos grupos familiares diagnosticados con la enfermedad de Parkinson juvenil autosómico recesivo (PJ-AR), nos interesamos en determinar la relación entre los factores genéticos y el impacto del estrés oxidativo en la PJ-AR. Con este propósito, y dado que los linfocitos expresan la isoforma 3 de la *parkina*,²⁵ una proteína comprometida en la regulación y degradación de las proteínas no plegadas resultantes de un proceso de estrés, seleccionamos 3 pacientes homocigotos recesivos (C212Y), un paciente heterocigoto (C212Y/C), y cuatro individuos normales (C212C). Efectivamente, logramos establecer que la mutación C212Y causa una sensibilidad aumentada en los linfocitos de los pacientes homocigotos recesivos al estrés oxidativo generado por los estímulos tóxicos de H₂O₂, Fe²⁺, DA comparados con linfocitos de pacientes heterocigotos o normales.²⁶ Adicionalmente, evidenciamos que la DA induce apoptosis por cuatro vías moleculares alternativas conducentes a la activación de la caspasa-3: (1) una vía dependiente del NF- κ B; una vía dependiente de alteración mitocondrial (2) por exposición al H₂O₂ o (3) por exposición a radicales de (OH); y (4) una vía por incremento de las proteínas no plegadas inducidas por estrés. Estos hallazgos muestran por primera vez que los factores genéticos, los factores ambientales y el Fe²⁺ influyen de manera determinante en la enfermedad de PJ-AR. Curiosamente, el acúmulo de Fe²⁺ en el cerebro es una característica neuropatológica notable en la enfermedad de PJ-AR²⁷ similar a la observada en la EA⁴ y la EP⁹. Evidentemente, esta característica sugiere que el Fe²⁺ juega un papel central en la patogénesis de estas enfermedades. Sin embargo, no se ha dilucidado claramente si el Fe²⁺ constituye una causa primaria o secundaria en el deterioro neuronal en estas enfermedades; si la toxicidad del Fe²⁺ se debe a alteraciones en su metabolismo o cuál es su mecanismo de toxicidad. Por lo tanto, nos interesamos en investigar el mecanismo citotóxico del Fe²⁺ en el modelo de LSP.²⁸ Adicionalmente, evaluamos otros metales como Cu²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺ involucrados en otras neuropatologías. Con este propósito, LSP fueron expuestos a concentraciones crecientes (50, 100, 250, 500, 1 000 μ M) de estos metales. Usando el análisis morfológico con la tinción NA/BE, logramos observar que 500 μ M de los metales provoca un porcentaje máximo de apoptosis (22% a 30%) y un porcentaje mínimo de necrosis (3% a 7%). Por otra parte, concentraciones menores de 500 μ M fueron inocuas, mientras que 1 000 μ M provocaron necrosis principalmente (> 40%).²⁸ Estos resultados nos permitieron seleccionar la concentración de 500 μ M para los siguientes experimentos. De hecho, esta concentración utilizada como estímulo deletéreo es comparable con los niveles de metales reportados *in situ* en las placas de los cerebros provenientes de pacientes con EA (v. gr. 1 mM Fe²⁺) y en la región de la sustancia negra de los cerebros con EP (v. gr. 13 a 15 μ g de Fe²⁺/ por peso de tejido seco). Con este

procedimiento experimental evidenciamos por primera vez que los metales inducen apoptosis en LSP a través de la producción de H_2O_2 y radicales hidroxilo (OH), los cuales causan despolarización mitocondrial, activación de la caspasa-3 y fragmentación nuclear independientemente de la activación de los factores de transcripción NF- κ B y p53. Estos datos sugieren efectivamente que los metales podrían constituir la causa primaria de los procesos neurodegenerativo en EA y EP, iniciada por una generación de H_2O_2 *per se* por los estados activos de óxido-reducción de los metales y \cdot OH formados por la reacción de Fenton. Además, estos hallazgos ilustran la importancia de LSP como modelo de búsqueda para las estrategias antioxidantes que remuevan H_2O_2 /OH asociadas con las reacciones catalizadas por metales en las enfermedades neurodegenerativas.



Modelo molecular unificado de estrés oxidativo en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. (1) El beta amiloide ($A\beta[25-35]$, 10 μ M) y la autooxidación de la dopamina (DA, 1mM) producen peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Esta molécula puede indirectamente (2) activar el factor nuclear kappa-B (NF- κ B), a través de la activación de la proteína p21-ras²⁹ y de las MAP quinonas,³⁰ el cual se traslada al núcleo y transcribe la proteína p53 (3), que a su vez, transcribe la proteína proapoptótica Bax, la cual induce la liberación del citocromo C y la subsiguiente activación de la caspasa-3 (4), fragmentación nuclear y apoptosis (5). Alternativamente, el H_2O_2 puede directamente actuar sobre la membrana mitocondrial (6) permitiendo la liberación del citocromo C, activación de la caspasa-3 y apoptosis. Por otra parte, el H_2O_2 puede generarse a partir de las reacciones catalizadas por (25 μ M) hierro (Fe^{2+}) al reaccionar con el oxígeno molecular (7) y promover la oxidación de la dopamina en productos de oxidación, quinonas (8), las cuales forman conjugados con proteínas (9) con actividad de óxido-reducción cíclica (10); o puede generarse por (500 μ M) del metal *per se* (11). Una vez formado el H_2O_2 , éste reacciona con el Fe^{2+} para originar radicales de hidroxilo (OH). Estos radicales causan un doble efecto: actúan directamente sobre la membrana mitocondrial permitiendo la liberación del citocromo C, e induciendo el proceso apoptótico (12); o pueden alterar la estructura terciaria del plegamiento de las proteínas (13), las cuales son degradadas normalmente por el sistema proteico proteosomal de ubiquitinización (14). Sin embargo, si el sistema de eliminación de las proteínas no plegadas por el sistema proteico proteosomal de ubiquitinización está deficiente o alterado por mutaciones (v. gr. mutaciones en la ligasa E3, parkina) (15), el exceso de proteínas no plegadas induce daño directo mitocondrial y apoptosis.

En resumen, estas investigaciones^{19,21,23,28} sugieren que las enfermedades de Alzheimer y Parkinson comparten un mecanismo común de señalización molecular de muerte neuronal y que el H_2O_2 es una molécula cardinal desencadenante del proceso neurodegenerativo. Actualmente, nuestra hipótesis de trabajo, titulada "Mecanismo molecular unificado de estrés oxidativo en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson", describe un posible escenario que explica los eventos fundamentales que conllevan apoptosis neuronal en estas enfermedades (véase Figura 1). Finalmente, dado que hasta el momento no existen terapias efectivas contra estos desórdenes neurológicos, en el presente investigamos sustancias o compuestos de origen vegetal con propiedades químicas antioxidantes utilizando el modelo propuesto. Consideramos que esta información permitirá una mejor aproximación racional en los diseños terapéuticos que detengan o retarden las causas de deterioro neuronal en los pacientes que padecen estas devastadoras

patologías. Reconocimientos Los autores desean expresar su agradecimiento a las entidades Comité para el Desarrollo y la Investigación (CODI) Universidad de Antioquia, proyecto código CODI #9831; #9961, y a Colciencias, proyecto código #1115-04-10231. Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reisberg B, Franssen EH. Clinical stages of Alzheimer's disease. In: An atlas of Alzheimer's Disease, De Leon MJ (editor). New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1999.
2. Perkin GD. An atlas of Parkinson's Disease and related disorders. New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1997.
3. Esiri, MM. The neuropathology of Alzheimer's disease. In: Neurobiology of Alzheimer's disease, Dawbarn D, Allen SJ (editors). Oxford University Press, 2001. pp 33- 53.
4. Smith MA, Harris PLR, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 9866-9868.
5. Wolfe MS, Kimberly WT, Das C, Esler WP, Selkoe DJ. G-secretase: inhibition, mechanism, and identification of an intermembrane protease. In: Alzheimer's disease and related disorders. Research advances, Iqbal K, Winblad B (Editors). Bucharest, Rumania: "Ana Aslan" International Academic of Aging, 2003. pp581-590.
6. Lopera F, Ardilla A, Martinez A, Madrigal L, Arango-Viana JC, Lemere CA, Arango-Lasprilla JC, Hincapie L, Arcos-Burgos M, Ossa JE, Behrens IM, Norton J, Lendon C, Goate AM, Ruiz- Linares A, Rosselli M, Kosik KS. Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. JAMA 1997;277(10):793-799.
7. Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, Lendon CL, Ossa J, Saido TC, Yamaguchi H, Ruiz A, Martinez A, Madrigal L, Hincapie L, Arango JC, Anthony DC, Koo EH, Goate AM, Selkoe DJ, Arango JC. The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. Nat Med 1996; 2(10):1146-1150.
8. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55(3):259-72.
9. Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, Agid F, Agid Y, Jenner P, Marsden CD. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. J Neurochem 1989;52:1830-1836.
10. Lippa CF, Fujiwara H, Mann DM, Giasson B, Baba M, Schmidt ML, Nee LE, O'Connell B, Pollen DA, St George-Hyslop P, Ghetti B, Nochlin D, Bird TD, Cairns NJ, Lee VM, Iwatsubo T, Trojanowski JQ. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. Am J Pathol 1998; 153:1365-70
11. Lippa CF, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ. Alpha-synuclein in familial Alzheimer disease: epitope mapping parallels dementia with Lewy bodies and Parkinson disease. Arch Neurol 2001; 58(11):1817-1820.
12. Mackenzie I. Dementia with Lewy bodies. Neuroscience News 2000; 3:28-32.
13. Arai Y, Yamazaki M, Mori O, Muramatsu H, Asano G, Katayama Y. Alpha-synuclein-positive structures in cases with sporadic Alzheimer's disease: morphology and its relationship to tau aggregation. Brain Res 2001;888:287-296.
14. Butterfield AD. Amyloid β -Peptide [1-42]-Associated Free Radical-Induced Oxidative Stress And Neurodegeneration in Alzheimer's Disease Brain: Mechanisms and Consequences. Curr Medic Chem 2003;10(24): 2651-2659.
15. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. Ann Neurol 2003;53 Suppl 3:S26-36; discussion S36-38.
16. Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. Ann Neurol 1992;32: 804-812.
17. Kerr JFR, Gobe GC, Winterford CM, Harmon BV. Anatomical Methods in cell death. In: Methods in Cell Biology: cell death. Schwartz LM and Osborne BA (Editors.) Academic Press, New York, 1995. pp1-27.
18. Walkinshaw G, Waters CM. Neurotoxin-induced cell death in neuronal PC12 cells is mediated by induction of apoptosis. Neuroscience 1994;63: 975-987.
19. Jimenez Del Rio M, Velez-Pardo C. Monoamine neurotoxin-induced apoptosis in lymphocytes by a common mechanism: involvement of hydrogen peroxide (H₂O₂), caspase-3, and nuclear factor kappa-B (NF- κ B), p53, c-Jun transcription factor. Biochem Pharmacol 2002; 63: 677-688.
20. Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D. Hydrogen Peroxide mediates amyloid β - protein toxicity. Cell 1994; 77: 817-827
21. Velez-Pardo C, Garcia Ospina G, Jimenez Del Rio M. A β [25-35] peptide and iron promote apoptosis in lymphocytes by a common oxidative mechanism: involvement of hydrogen peroxide (H₂O₂), caspase-3, NF-kappa B, p53 and c-Jun. NeuroToxicology 2002; 23(3): 351-365.
22. McLellan ME, Kajdasz ST, Hyman BT, Bacskaï BJ. In vivo imaging of reactive oxygen species specifically associated with thioflavine-S positive amyloid plaques by multiphoton microscopy. J Neurosci 2003; 23: 2212-2217.
23. García-Ospina G, Jiménez Del Río M, Lopera F, Velez-Pardo C. El daño nuclear neuronal se correlaciona con la detección *in situ* de los factores de transcripción c-Jun, factor nuclear-kappa B (FN- κ B), p53, y Par-4 en la Enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol 2003; 36(11):1004-1010.
24. Pineda-Trujillo N, Carvajal-Carmona LG, Buritica O, et al. Novel Cys212Tyr founder mutation in parkin an allelic heterogeneity of juvenile parkinsonism in a population from North West Colombia. Neurosci letters 2001; 298:87-90.
25. Sunada Y, Saito F, Matsumura K, Shimizu T. Differential expression of the parkin gene in the human brain and peripheral leukocytes. Neurosci letters 1998; 254: 180-182.
26. Jimenez Del Rio M, Moreno S, Garcia-Ospina G, Buritica O, Uribe CS, Lopera F, Velez- Pardo C. Autosomal recessive juvenile parkinsonism Cys212Tyr mutation in parkin renders lymphocytes susceptible to dopamine and iron-mediated apoptosis. Mov Dis 2003; DOI10.1002/mds.10670.
27. Takanashi M, Mochizuchi H, Yokomizo K, Hattori N, Mori H, Yamamura Y, Mizuno Y. Iron accumulation in the substantia

- nigra of autosomal recessive juvenile parkinsonism (ARJP). *Parkinsonism and Related Disorders* 2001; 7:311-314.
28. Jimenez Del Rio M, Velez-Pardo C. Biomedical transition metals-induced apoptosis in lymphocytes via hydroxyl radical generation, mitochondria dysfunction and caspase-3 activation: an *in vitro* model for neurodegeneration. *Arch Med Res* 2004; in press.
 29. Lander HM, Ogiste JS, Teng KK, Novogrodsky A. p21-ras as a common signalling target of reactive free radicals and cellular redox stress. *J Biol Chem* 1995; 270: 21195-21198.
 30. Lee FS, Hagler J, Chen ZJ, Maniatis T. Activation of the I κ B α kinase complex by MEKK1, a kinase of the JNK pathway. *Cell* 1997; 88: 213-222.

Trabajos Distinguidos, Salud Mental , integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de
Psiquiatras (AAP) de Educación Médica Continuada