IMPLICACIONES DEL BYPASS GÁSTRICO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D Y EL PERFIL METABÓLICO ÓSEO DE PACIENTES OBESOS

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÒN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÈDICAS

IMPLICACIONES DEL BYPASS GÁSTRICO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D Y EL PERFIL METABÓLICO ÓSEO DE PACIENTES OBESOS

Autora: Doctoranda Derika N. López G.

Tutor: Dr. Gregorio Riera Espinoza.

Valencia, Julio 2016.

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÒN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

IMPLICACIONES DEL BYPASS GÁSTRICO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D Y EL PERFIL METABÓLICO ÓSEO DE PACIENTES OBESOS

Autora: Doctoranda Derika N. López G.

Tutor: Dr. Gregorio Riera Espinoza.

Tesis Doctoral que se presenta ante la Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo para su aprobación, a fin de optar al Título de:

DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS

Valencia, Julio 2016

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

VEREDICTO

Nosotros, Miembros del Jurado designado para la Evaluación de la Tesis Doctoral Titulada ***"IMPLICACIONES DEL BYPASS GÁSTRICO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D Y EL PERFIL METABÓLICO ÓSEO DE PACIENTES OBESOS"***, presentado por la Ciudadana ***LÓPEZ G., DERIKA N., C.I. Nº* 11. 813.922** para optar al titulo de **DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS** acordamos que el mismo reúne los requisitos para ser considerado:

Aprobado con Mención Honorífica.

Nombre y Apellido	*C.I.*	*Firma del Jurado*
Dra. Maira Carrizales	*7.021.381*	
Dra. Nayeska Torres	*12.339.001*	
Dra. Yuneci González	*11.104.634*	

En Valencia al Primer (01) día del mes de Noviembre de Dos Mil Dieciséis

Doctorado Ciencias Médicas Facultad de Ciencias de la Salud Área de Estudios de Postgrado

DEDICADO A:

Dios Todo Poderoso, quien por su inmensa sabiduría y poder de creación me ha permitido estar en este mundo y hacer realidad este hermoso sueño.

A mi madre, por ser uno de los pilares más importantes en mi vida, por demostrarme siempre su amor y apoyo incondicional; ***a mi padre*** quien a pesar de nuestra distancia física sé que desde el cielo se siente muy orgulloso de este logro que alcancé.

A mi esposo e hijos, amor y soporte espiritual, por la infinita paciencia, apoyo y comprensión durante el tiempo dedicado para culminar esta meta.

A los pacientes, quienes constituyen el pilar fundamental de esta investigación, mi más anhelado y hermoso sueño.

AGRADECIMIENTO

Doy gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino aquellas personas que han sido mi soporte, mi compañía, mi guía y que colaboraron durante todo este largo camino recorrido de alguna u otra forma en la elaboración y culminación de este trabajo, el cual constituye una parte fundamental para alcanzar una de mis más grandes metas:

El Doctorado en Ciencias Médicas.

Especial y profundo agradecimiento ***Al Dr. Gregorio Riera Espinoza;*** mi tutor, con una extraordinaria calidad humana. Su aporte científico, comprensión y compromiso en el trabajo, paciencia y motivación fueron determinantes en la magistral conducción que me brindó en la investigación.

A la ***Dra. Ana Chacín y Dra. Maira Carrizales*** quienes con su apoyo, conocimientos y experiencia, me motivaron a terminar esta meta con éxito.

Al ***Dr. José Augusto Romano*** quien creyó en este sueño y me proporcionó su ayuda incondicional durante la larga trayectoria recorrida.

A los profesores que conforman el cuerpo docente del Doctorado en Ciencias Médicas las más expresivas gracias, por haber sembrado en mi mente los conocimientos que hicieron posible la realización del pensamiento científico.

Al ***personal que labora en la Unidad Metabólica Policlínica la Viña*** muy especialmente a la Lic. Jenny de Riera y Lic. María Alessia Barreto por su extraordinaria colaboración en la recolección y procesamiento de las muestras.

A las colegas Dra. Sandra Vivas y Dra. Nidia González;
Por su visión crítica, orientación y atención incondicional.

Al Dr. Harold Guevara
Por su valiosa colaboración, dedicación, su gran nivel docente
y espíritu de investigación.

A mis compañeros de cohorte, manifestaciones de reconocimiento, aprecio y agradecimiento por la colaboración y estimulo que me brindaron, muy especialmente a la Dra. Marianela Rivas, gracias amiga.

A la Abg., Secretaria del Doctorado en Ciencias Médicas y amiga Alexandra González Por su extraordinaria colaboración, por brindarme su apoyo y ánimo en todo momento, sin poner nunca peros o darme negativas,
sino todo lo contrario;
Gracias por ayudarme siempre y por demostrarme
que las personas realmente buenas existen.

INDICE

	Pág.
Dedicatoria…….…….	**v**
Agradecimiento……...…….	**vi**
Resumen……..…….	**xiv**
Abstract……..……..	**xv**
Introducción……..	**1**
CAPITULO I. EL PROBLEMA…….…….	**4**
1.1. Magnitud del problema: Consideraciones epidemiológicas……..…	**4**
1.2. Objetivos: ……..……	**12**
1.2.1 Objetivo General…….……	**12**
1.2.2. Objetivos Específicos…….……	**12**
1.3. Justificación……...	**13**
1.4. Hipótesis…….……..	**16**
1.4.1 Hipótesis (i)……	**16**
1.4.2 Hipótesis (o)……...	**16**
CAPITULO II. MARCO TEORICO REFERENCIAL…….	**17**
2.1**.** Antecedentes…….……	**17**
2.1.1. Evolución histórica de la cirugía bariátrica en el manejo de la obesidad…….……...	**17**
2.1.2. Antecedentes que relacionan a la vitamina D y el perfil metabólico óseo con obesidad, y posterior a la cirugía bariátrica…...	**28**
2.1.3. Antecedentes que relacionan marcadores óseos y cirugía bariátrica……...	**36**
2.2. Bases Teóricas……...……	**40**
2.2.1. Contextualización de la Obesidad……...…….……..	**40**
2.2.2. Fisiología de la Obesidad…….....…….	**41**
2.2.3. Fisiopatología de la Obesidad……..……..……	**43**
2.2.4. Clasificación de la Obesidad……...……..……	**49**
2.2.5. Tratamiento de la Obesidad…….…….	**51**
2.2.6. Vitamina D…….....……	**70**

2.2.7. Determinaciones analíticas de la 25-OHD3…….. **86**
2.2.8. Deficiencias de vitamina D…….. **90**
2.2.9 Contextualización Temática del perfil metabólico óseo…… **94**
2.2.10. Calcio……. **96**
2.2.11. Fosforo…….. **114**
2.2.12. Marcadores óseos…… **119**
2.2.13. Paratohormona (PTH)…… **132**
2.2.14. Densimetría ósea…… **138**
2.3. **Operacionalización** de variables…….. **142**
2.4. Definición de términos…….. **144**
2.5. Principios bioéticos y legales de la investigación…… **144**
2.6. Bases Legales…….. **145**

CAPITULO III. MARCO METODOLOGICO…….. **152**
3.1. Abordaje de la investigación……. **152**
3.2. Tipo y diseño de la investigación…… **153**
3.3. Población y muestra……. **155**
3.4. Criterios de inclusión……. **155**
3.5. Criterios de exclusión…… **155**
3.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos……. **156**
3.7. Metodología para la determinación de los parámetros de laboratorio…. **166**
3.8. Metodología para la determinación de la densidad mineral ósea…… **168**
3.9. Análisis de los datos…….. **169**

CAPITULO IV. PRESENTACIÓN Y DISCUSION DE RESULTADOS **171**

CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES…… **203**
5.1. Conclusiones……. **203**
5.2. Recomendaciones……. **208**

CAPITULO VI. TEORIA DERIVADA ……. **210**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS…… **217**
.
ANEXOS:……. **233**
Anexo 1. Consentimiento Informado…… **234**
Anexo 2. Instrumento de recolección de datos……. **238**
Anexo 3. Cuestionario de exposición al sol……..... **241**

ÍNDICE DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Esquemas gráficos de las modalidades de técnicas bariátricas restrictivas……. **62**

Figura 2. Esquemas de cirugía de bypass gastrointestinal: a) asa de Y de Roux corta; b) asa de Y-Roux larga (bypass gástrico distal). (De: American Society for Bariatric Surgery)…… **65**

Figura 3. Esquema de técnicas bariátricas de derivación biliopancreática: a) derivación biliopancreática de Scopinaro; b) cruce duodenal (De: American Society for Bariatric Surgery)…….. **67**

Figura 4. Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, fosforo y hueso……..…….. **86**

Figura 5. Diferentes fases del remodelado óseo…… **123**

ÍNDICE DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Criterios de selección de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida…….. **56**

Tabla 2. Definiciones de estatus de Vitamina D basada en los niveles de 25 (OH) D3…… **91**

Tabla 3. Características clínico-epidemiológicas según sexo, edad, Índice de masa corporal de pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico**.**…… **171**

Tabla 4. Comorbilidades más frecuentes asociadas a pacientes obesos previos al bypass gástrico ……... **174**

Tabla 5. Grado de obesidad en pacientes previo al bypass gástrico. **176**

Tabla 6. Exposición al sol de pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico……. **177**

Tabla 7. Exposición al sol……. **178**

Tabla 8. Vitamina D y parámetros bioquímicos del metabolismo óseo en pacientes obesos. Previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico…… **180**

Tabla 9. Densimetrías óseas en pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico……. **192**

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Pág.

Gráfico 1. Promedio de IMC de pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico……... **173**

Gráfico 2. Promedios de Vitamina D según fototipo de piel previo y al año posterior al bypass gástrico…….. **179**

Gráfico 3. Niveles séricos de vitamina D en pacientes obesos previo al bypass gástrico……. **183**

Gráfico 4. Niveles séricos de vitamina D en pacientes obesos posterior a 6 meses de bypass gástrico……... **185**

Gráfico 5. Niveles séricos de vitamina D en pacientes obesos posterior al año del bypass gástrico……. **187**

Gráfico 6. Promedio de los valores de PTH en pacientes obesos. Previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico……... **189**

Gráfico 7. Promedio de los valores de CTX de pacientes obesos. Previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico…….. **189**

Gráfico 8. Promedio de los valores de Vitamina D de pacientes obesos. Previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico…….. **190**

Gráfico 9. Correlación entre vitamina D y PTH al año posterior al bypass…… **190**

Gráfico 10. Diferencia porcentual de CTX y Fosfatasa alcalina previo y al año posterior al bypass gástrico……. **191**

Gráfico 11. Promedio de la densidad mineral ósea en pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico (T-Score)……... **195**

Gráfico 12. Promedio de la densidad mineral ósea en pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico (Z-Score)……... **195**

Grafico 13. Densidad mineral ósea en cuello de fémur en pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico…… **197**

Grafico 14. Densidad mineral ósea en columna lumbar en pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico…… **198**

Grafico 15. Densidad mineral ósea en Antebrazo región 33% en pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico…… **199**

Grafico 16. Densidad mineral ósea en Antebrazo región ultradistal en pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico…. **200**

Grafico 17. Diferencia porcentual entre la densidad mineral ósea previo y al año posterior al bypass gástrico…… **201**

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

Implicaciones del bypass gástrico en los niveles séricos de vitamina D y el perfil metabólico óseo de pacientes obesos

Autora: Doctoranda Derika N. López G.
Tutor: Dr. Gregorio Riera
Año: Julio 2016

RESUMEN

El presente trabajo de tesis doctoral está inserto en la línea de investigación de Metabolismo mineral óseo y adscrito al centro de investigación UNILIME. Investigación de paradigma Empírico-analítico, cuyo objetivo fue Teorizar sobre las implicaciones del bypass gástrico en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo de pacientes obesos. La metodología aplicada fue descriptiva, correlacional, no experimental, longitudinal, tipo panel. La recolección de datos fue a través de la aplicación de un instrumento a cada paciente elaborada por el autor, se determinó parámetros de laboratorio (séricos y urinarios) y Densidad mineral ósea. La población estuvo conformada por todos los pacientes obesos que acudían a la consulta de un especialista en cirugía bariátrica metabólica en el Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia. Edo. Carabobo y la muestra por los pacientes obesos con criterios de selección para cirugía bariátrica (bypass gástrico) que acudían a esa consulta en el periodo comprendido entre Febrero- Mayo 2013. Que cumplieran con los criterios de inclusión y consentimiento informado. Resultados: Existe evidencia suficiente para avalar la hipótesis de la investigación, de la cual derivó la teoría que demuestra que posterior al año del bypass gástrico en los pacientes obesos venezolanos ocurre un discreto incremento de los niveles séricos de Vitamina D con la administración exógena de 400U/I de colecalciferol, que no es suficiente para alcanzar niveles óptimos (40ng/ml) para la preservación de la masa ósea, produciéndose un incremento marcado del remodelado óseo y pérdida de masa ósea tanto de hueso cortical como trabecular.
Palabras Claves: Bypass gástrico, Vitamina D, Densidad mineral ósea.

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

Implications of gastric bypass in serum levels of vitamin D and bone metabolic profile of obese patients

Autora: Doctoranda Derika N. López G.
Tutor: Dr. Gregorio Riera
Año: Julio 2016

ABSTRACT

The present doctoral thesis is embedded in the research of bone and attached to the research center UNILIME mineral metabolism. Empirical research-analytical paradigm, whose objective was to theorize on the implications of gastric bypass on serum levels of vitamin D and bone metabolic profile of obese patients. The methodology was descriptive, correlational, not experimental, longitudinal, panel type. Data collection was through the application of an instrument to each patient prepared by the author, laboratory parameters (serum and urinary) and bone mineral density was determined. The population consisted of all obese patients attending the consultation of a specialist in metabolic bariatric surgery Dr. Rafael Guerra Mendez Medical Center. Valencia. Edo Carabobo and the sample obese patients with criteria for bariatric surgery (gastric bypass) who came to this consultation in the period February-May 2013 that met the inclusion criteria and informed consent. Results: There is sufficient evidence to support the hypothesis of the investigation, which led to the theory that after a year of gastric bypass in Venezuelan obese patients, there is a slight increase in serum levels of Vitamin D with the exogenous administration of 400U / I Of cholecalciferol, which is not sufficient to achieve optimal levels (40 ng / ml) for the preservation of bone mass, resulting in a marked increase in bone remodeling and loss of bone mass in both cortical and trabecular.

Keywords: Gastric Bypass, Vitamin D, bone mineral density.

INTRODUCCIÓN

La presente investigación se encuentra enmarcada en el paradigma científico Empírico-analítico con una matriz epistémica positivista, y tiene como objetivo. Teorizar sobre las implicaciones del bypass gástrico en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo de pacientes obesos.

La Obesidad es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la "Epidemia del siglo XXI", su prevalencia ha aumentado y continúa incrementándose de forma alarmante en países desarrollados, así como en países de economía en transición, adquiriendo proporciones epidémicas (1).

La Obesidad constituye la enfermedad metabólica más frecuente. Se caracteriza por ser un trastorno metabólico crónico, complejo, multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de la influencia de factores genéticos, sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares, representando hoy en día un factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, enfermedades coronarias y en especial diabetes, que son las enfermedades que presentan actualmente mayor morbimortalidad en todo el mundo (2).

En el tratamiento de la obesidad mórbida las medidas higiénico-dietéticas y los fármacos no consiguen, en la mayoría de los casos, pérdidas de peso suficientes para controlar adecuadamente las comorbilidades. Hasta ahora, la cirugía bariátrica es el único tratamiento que consigue alcanzar estas expectativas a largo plazo (3).

La cirugía de la obesidad es una cirugía compleja, no exenta de complicaciones tanto inherentes a la técnica per sé cómo desde el punto de vista metabólico y nutricional debido, a los cambios anatomo-funcionales que se realizan condicionando problemas de absorción de macro y micronutrientes tales como vitamina B12, hierro, ácido fólico, vitamina D, calcio entre otros; además, de la disminución de la ingesta por reducción del volumen gástrico. En consecuencia, se ve afectado el metabolismo fosfocálcico pudiendo desarrollarse alteraciones en el metabolismo mineral óseo con repercusiones esqueléticas que incluyen la reducción de la masa ósea, el aumento del remodelado óseo y los trastornos de la mineralización ósea (4). Por lo que el diagnóstico precoz de esta situación es fundamental, pues en estadios más avanzados se producirían modificaciones estructurales en el hueso difíciles de revertir (5).

La pérdida ósea y las alteraciones en varios parámetros del metabolismo mineral óseo son relativamente frecuentes en la cirugía bariátrica; sin embargo, su fisiopatología no está totalmente aclarada. Además, los individuos obesos suelen

tener unas concentraciones séricas de 25-OH vitamina D (25[OH] D3) más bajas que la población no obesa condicionando un factor agravante a esta situación (6).

Tomando en cuenta todo lo expresado anteriormente y en vista de las controversias presentes en diferentes investigaciones de la bibliografía consultada sobre este tema además del desconocimiento sobre los cambios que ocurren en los niveles séricos de vitamina D y en el perfil metabólico óseo de los pacientes obesos previo y posterior al bypass gástrico en nuestro país; es por lo que se hace necesaria la presente investigación. El estudio está incluido en la línea de investigación Metabolismo mineral óseo, adscrito al centro de investigación en Litiasis Renal y Enfermedades Metabólicas UC (UNILIME).

La presente investigación doctoral se encuentra estructurada de la siguiente manera: Capítulo I, donde se presenta el Planteamiento del Problema, Objetivos, Justificación e Hipótesis. Capítulo II Marco Teórico: Antecedentes, Bases Teórica. Capítulo III, es el Marco Metodológico de la Investigación donde se expone: Abordaje de la investigación, población, muestra, criterios de inclusión y exclusión, técnicas de recolección de datos, metodología empleada para la determinación de parámetros de laboratorio y densidad mineral ósea y técnicas de análisis de datos. El Capítulo IV donde se explican los resultados y su discusión. Capítulo V con las conclusiones y recomendaciones. Capítulo VI con la Teoría Derivada. Finalmente se concluye con las Referencias Bibliográficas y Anexos.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Magnitud del Problema- Consideraciones Epidemiológicas.

La obesidad ha sido considerada en la actualidad un "*Problema de salud Pública*", que se caracteriza como un trastorno metabólico crónico, complejo, multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de la influencia de factores genéticos, sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares, caracterizado por un exceso de grasa corporal, especialmente de la grasa visceral, considerado hoy en día como factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, enfermedades coronarias y en especial diabetes, que son las enfermedades que presentan actualmente mayor morbimortalidad en todo el mundo (2).

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado de manera alarmante en las ultimas 2 décadas, tanto en el número de individuos como en el grado de obesidad que padecen y alcanza los valores de una verdadera pandemia, siendo denominada por la (OMS) como Epidemia del siglo XXI En 2014, más de 1900 millones de

adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos (1).

Para el Instituto Médico Europeo de la Obesidad (IMEO) las estadísticas y datos relevantes sobre la obesidad en España y en el mundo, correspondientes al año 2013, y los niveles de obesidad en Europa, según la Oficina Estadística de la UE, Eurostat en personas mayores de 18 años eran: España de cada 100 adultos 17 eran obesos y 37 presentan sobrepeso, la obesidad ha aumentado de 7,4% a 17% en los últimos 25 años (7), » Países como Italia (10%), Austria (12,4%), Francia (12,9%) o Alemania (14,17%) tienen índices de obesidad adulta más bajos que España, mientras que países como Grecia (17,3%), Australia (21,3%) o Estados Unidos (28,5%) tienen porcentajes de obesidad adulta superiores. Los índices de obesidad más bajos están registrados en Corea (2,1%) y Suiza (8,1%) (7-8).

En USA 2014**,** más del 35% de hombres y 36% de mujeres y casi el 17% de los niños y adolescentes de 2-19 años eran obesos**.** De esta manera, un total de 90,5 millones de estadounidenses eran obesos**.** Las mujeres mayores de 60 años eran más propensas que las jóvenes a obesidad, pero no hubo diferencia significativa en prevalencia de la obesidad en los hombres de acuerdo a edad (8).

En los países latinoamericanos las cifras de obesidad se han triplicado en los últimos 20 años probablemente a medida que estos se han *occidentalizados*, en su

estilo de vida, consumo de alimentos con alto nivel calórico, y disminución de la actividad física. Los estudios de prevalencia de obesidad en distintos estratos y localizaciones de los países Latinoamericanos oscilan entre 22-26% en Brasil, 21% en México, 10% Ecuador, 3-22% Perú, 22-35% Paraguay, y 24.27% Argentina (3). En Colombia, de acuerdo a los datos de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN), el porcentaje de población entre 18 y 64 años con sobrepeso es del 51,2% y los adultos obesos constituyen un 13.7% de la población (9).

Venezuela no escapa a esta realidad, considerada como el sexto país a nivel mundial con mayores índices de obesidad en personas mayores de 15 años (29,6%), según una lista de la consultora Euro monitor (Chile) para el año 2009, con incremento en el número tratamiento quirúrgico como terapia definitiva (1).

Según estadísticas de la InfoBase Mundial de la OMS 2011, en Venezuela 74,4% de los hombres y 67% de las mujeres mayores de 15 años tienen sobrepeso, lo que quiere decir que siete de cada diez personas en el país tenian un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m²; además, tres de cada diez hombres y mujeres eran obesos, porque 29,5% de los caballeros y 33,3% de las damas sufrian obesidad. Venezuela es el tercer país de América con mayor sobrepeso entre hombres. El primer puesto lo ocupa Estados Unidos y el segundo Argentina, naciones en las que (80%) y (77%) de los caballeros respectivamente tienen esta condición (10).

El informe difundido por la Organización Mundial de Agricultura y Alimentación (2013), señalan que Venezuela alcanzó el primer lugar entre los países de Suramérica con más obesidad y el segundo lugar en Latinoamérica con esa condición. Las cifras indican que 31% de los habitantes del país son obesos, lo que significa que la región sólo es superado por México, donde 32,8% de la población padece ese problema. Investigaciones anteriores han alertado sobre el asunto. El Estudio Nacional de Prevalencia de Sobrepeso y Obesidad, efectuado en 2014 por el Instituto Nacional de Nutrición, indicò que 54,95% de los adultos de 18 a 40 años son obesos. Pese a que la FAO reconoció a Venezuela por el logro de haber reducido el hambre a la mitad -oficialmente, la desnutrición ha disminuido 62%, el problema de la obesidad no parece retroceder, con las consecuencias que trae para la salud pública por su relación con la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas (11-12).

La obesidad, considerada como el exceso de peso a expensas del tejido adiposo, habitualmente se diagnostica y clasifica, atendiendo al índice de masa corporal (IMC), como la relación del peso (kg) dividida por el cuadrado de la talla (m^2). La OMS y las sociedades científicas consideran que existe obesidad cuando el IMC es ≥ 30 kg/m^2, y obesidad mórbida cuando el IMC es ≥ 40 kg/m^2 (13).

La clasificación actual de la obesidad, según la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO), especifica dos categorías para la obesidad mórbida, entre 40-

49,9 kg/m² (obesidad mórbida) y ≥ 50 kg/m² (superobesidad mórbida), debido a que desde el punto de vista quirúrgico tiene implicaciones a la hora de seleccionar la técnica más apropiada. Por su parte, la Sociedad Americana de cirugía bariátrica (ASBS) y la Sociedad Europea de cirugía de obesidad (SECO) incluyen una tercera categoría, la correspondiente a IMC ≥ 60 kg/m² (supersuperobesidad) (14).

En el tratamiento de la obesidad las medidas higiénico-dietéticas, actividad física y terapia farmacológica no consiguen en la mayoría de los casos, pérdidas de peso suficientes para controlar adecuadamente las comorbilidades. Hasta ahora, la cirugía bariátrica que aunque compleja y no exenta de complicaciones, es el único tratamiento probable que consigue alcanzar estas expectativas a largo plazo a través de técnicas restrictivas puras como la Gastroplastia vertical anillada, la Banda gástrica; malabsortivas como la Derivación biliopancreática de Scopinaro, Switch duodenal y mixtos (malabsorción/restrictivos) como el Bypass gástrico, obteniéndose con esta última técnica pérdidas de peso de hasta (>70%), sin existir recuperación ponderal significativa pasados cinco años (14).

Desde el primer procedimiento quirúrgico realizado en 1950, los avances técnicos y científicos han mejorado su perfil de seguridad, las cuales se han perfeccionado gracias a los avances tecnológicos y a la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la disminución de peso. El número de procedimientos se ha incrementado en las últimas décadas. Más de dos millones de

personas en España padecen obesidad severa, de ellos, menos del 1%, alrededor de 4.000 personas aproximadamente se han sometidos a cirugía de la obesidad o bariátrica (15).

En los Estados Unidos, el número de cirugías bariátricas realizadas en 2013 tuvo un incremento de más de 10 veces en relación a 1994 de 16.200 a 171.000 respectivamente. Se estima que en la actualidad se realizan unas 200.000 cirugías bariátricas al año en ese país (16). Las técnicas más utilizadas en la actualidad a nivel mundial son: By pass gástrico 65,1%; banda gástrica 24,41%; gastroplastia vertical 5.43%; Cruce duodenal 2,88%; Scopinaro 1,66% otros 0,22% (17).

Actualmente el By Pass gástrico en Y de Roux (BGYR) es la técnica quirúrgica que se realiza en más del 80% de las intervenciones de cirugía bariátrica según la American Society for Metabolic &Bariatric Surgery (ASMBS) 2010 (14).

Pero estos procedimientos también condicionan complicaciones que es necesario prevenir, evaluar y tratar. Dentro de las complicaciones más frecuentes inherentes a la técnica quirúrgica se encuentran: *Intraoperatorias:* hemorragias (0,6-4,4%), *Postoperatorias tempranas*: Tromboembolismo pulmonar (0,5-2%), fugas y dehiscencias (2-5%), infecciones (1-3%), deslizamiento de la banda y prolapso gástrico (1,8-8.9%), erosión intragastrica, dilatación gástrica, estenosis de la anastomosis (3-27%), *Postoperatorias tardías*: Oclusiones del intestino delgado

(3%), dilatación y herniación gástrica (1,8-8,9%), entre otras y dentro de las complicaciones metabólicas y nutricionales debidas no sólo a la alteración anatómica que disminuye la absorción de macro y micronutrientes sino también a la reducción del volumen gástrico que reduce la cantidad de ingesta de alimentos a consumir se incluyen, en mayor o menor grado, desnutrición proteico-calórica (4 -15%), malabsorción de grasas y deficiencia de hierro (40%), ácido fólico (9-35%), vitamina B12 (30%) y de vitaminas liposolubles con predominio de la vitamina D, (15-48%), además de otros micronutrientes como el calcio (18).

Como resultado final se produce deficiencia de vitamina D, hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario y finalmente osteopenia, osteoporosis y osteomalacia (19). La deficiencia de vitamina D es una de las alteraciones más frecuentemente relacionadas con las cirugías malabsortivas de la obesidad (15-45%) (20). Algunos estudios como los de Lacroix et al (2006); Bellia et al (2011), han demostrado que ha mayor IMC los niveles de vitamina D están más bajos es decir inversamente asociados con la inflamación sistémica. Además de los conocidos efectos esqueléticos de la deficiencia de vitamina D, como hiperparatiroidismo secundario, pérdida ósea y fracturas, se ha descrito una asociación con una serie de efectos no esqueléticos como son la resistencia a la insulina, diabetes mellitus, enfermedad arterial hipertensiva y malignidad (21).

Al considerar los efectos en relación a obesidad y masa ósea, llama la atención que la grasa corporal y la masa magra se relacionan con la densidad mineral ósea (DMO) y la obesidad aparentemente, tendría un papel protector contra la pérdida de hueso, sobre todo en la fase postmenopáusica de la mujer (22). Si bien existen muchos datos acerca de que las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) elevado (25 a 29.9 kg/m2) se encuentran protegidas de cierta manera contra la osteoporosis, también hay cada vez más datos que sugieren que la obesidad (IMC > 30) interferiría en la salud ósea (22).

De igual forma, diversos estudios han demostrado alteraciones óseas significativas en presencia de obesidad y al año de la cirugía bariátrica, así mismo se ha evidenciado cambios significativos en la respuesta celular ósea representados por elevación de los marcadores óseos. Greco et al (22), señalan que el 29% de los pacientes obesos de su estudio estaban en rango de osteopenia, y 8 % en osteoporosis, por su parte Carrasco et al (23), demostraron que la DMO se ve afectada al año de la cirugía bariátrica (0,6%) en columna lumbar, y de (4,6%) en cadera, Fleischer et al (24), de igual forma evidenció cambios en DMO posterior a un año de la cirugía bariátrica representado en 9,2% a nivel de cuello femoral y 8% en cadera total y aumento de marcadores óseos.

Por todo lo anteriormente expuesto y en vista de que hasta ahora se han planteado los beneficios que la cirugía bariátrica en este caso (bypass gástrico) ha

otorgado desde el punto de vista metabólico en el control de comorbilidades como: Diabetes Mellitus, Síndrome metabólico, Dislipidemias entre otras y en Venezuela no está bien esclarecido los efectos que sobre la vitamina D y el perfil metabólico óseo ocasionan, debido a que de acuerdo a nuestra revisión documentada no encontramos información relativa al tema, es por lo que surge la siguiente interrogante: ¿ El bypass gástrico induce modificaciones en los niveles séricos de Vitamina D y en el perfil metabólico óseo en pacientes obesos venezolanos?

1.2. Objetivos:

1.2.1. Objetivo General:

Teorizar sobre las implicaciones del bypass gástrico en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo de pacientes obesos.

1.2.2. Objetivos Específicos:

- Describir características clínico-epidemiológicas según sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), co-morbilidades y exposición al sol de pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico.

- Determinar los niveles séricos de vitamina D según el fototipo de piel previo y al año del bypass gástrico.

- Determinar niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo (calcio sérico, calcio urinario, relación calcio/creatinina, fósforo sérico, fósforo urinario, fosfatasa alcalina, creatinina, Paratohormona (PTH) y C-Telopéptido (CTX) de pacientes obesos previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico.

- Determinar la densidad mineral ósea de pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico.

- Relacionar características clínico-epidemiológicas con niveles séricos de Vitamina D y perfil metabólico óseo.

- Relacionar características clínico-epidemiológicas, niveles séricos de Vitamina D y perfil metabólico óseo con bypass gástrico.

- Analizar e Interpretar los aportes de los hallazgos encontrados en el estudio.

1.3. Justificación

Una de las necesidades más apremiantes de la obesidad, es la situación en la que un exceso de tejido graso perjudica la salud y aumenta la mortalidad. La magnitud de su prevalencia e incremento en todo el mundo, justifican la calificación

de auténtica epidemia y obliga a implementar con urgencia tratamientos preventivos y estrategias terapéuticas correctas.

Pero tan importante como los datos epidemiológicos es la necesidad de ir produciendo en la sociedad y entre los profesionales una revolución conceptual, un cambio profundo de mentalidad que lleve a considerar la obesidad como una enfermedad crónica, y a plantear estrategias coherentes médicas para su tratamiento multidisciplinario. La obesidad precisa de un cambio de estrategia sostenible, requiere "ser rescatada" como un auténtico problema de salud y llevar su manejo al único terreno responsable: el de la medicina basada en pruebas alejada de la "para-medicina" y el negocio acientífico. Es bien conocida la dificultad para revertir el exceso de peso en pacientes con obesidad mórbida, que a menudo han efectuado numerosos intentos de adelgazamiento con poco éxito.

El terreno responsable del tratamiento de la obesidad significa diagnosticar y plantear estrategias adecuadas de tratamientos mantenibles a mediano y largo plazo que no causen efectos secundarios perjudiciales o evaluar y prevenir los mismos. Hasta ahora ha sido la cirugía bariátrica la técnica que consigue en corto plazo pérdida de peso en el tiempo y modificaciones cardiometabólicas pero que conlleva a implicaciones nutricionales que ameritan tratamientos con suplementos de vitaminas y oligoelementos de forma continua de por vida.

Hay pocos datos disponibles y clarificantes sobre el estado de la vitamina D en el paciente con obesidad mórbida ya que casi siempre se ha relacionado esta insuficiencia a la cirugía bariátrica, sin considerar que esta hipovitaminosis puede preceder a esta. Por otra parte, algunas investigaciones a nivel internacional han evaluado el perfil metabólico óseo y la masa ósea de estos pacientes antes y posterior a dicho procedimiento evidenciándose en su gran mayoría incremento de la resorción ósea y por ende perdida de la masa ósea.

Por lo que conocer y cuantificar el comportamiento de la vitamina D, perfil metabólico óseo y densidad mineral ósea previo y posterior a cirugía bariátrica en este caso bypass gástrico de nuestros pacientes obesos venezolanos sería un gran avance a considerar por el equipo médico multidisciplinario además de establecer nuestra propia estadística, para que de esta forma los pacientes puedan disfrutar de los beneficios de salud y estilo de vida que resultan de la pérdida de peso, sin la amenaza de futuras complicaciones como fracturas osteoporóticas.

El interés investigativo, el esfuerzo humano, ético y profesional de indagar, dar a conocer y proponer posibles soluciones sobre la problemática planteada, es una alternativa viable para articular estrategias realistas que incidan en minimizar las complicaciones que sobre la vitamina D y el metabolismo óseo tiene la cirugía bariátrica específicamente el bypass gástrico. Difundir no solo al gremio médico sino a toda la sociedad, los avances de la investigación y de igual forma consolidar futuras

investigaciones dirigidas en esta línea de investigación a fin de clarificar más al respecto.

1.4. Hipótesis

1.4.1 Hipótesis (Hi)

El bypass gástrico induce modificaciones en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo.

1.4.2 Hipótesis (Ho)

El bypass gástrico no induce modificaciones en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes

2.1.1 Evolución histórica de la cirugía bariátrica en el manejo de la obesidad.

La historia de la cirugía malabsortiva se remonta a más de 50 años atrás, siendo ésta el primer tratamiento quirúrgico para el tratamiento de la obesidad (25). Comienza con esporádicas tentativas a comienzos de la década de los 50, basada en la rápida pérdida de peso que presentaban los pacientes a los que se les resecaba gran parte del intestino, por trastornos de origen vascular (Síndrome de Intestino Corto). Fue entonces cuando se elaboró la teoría de que una malabsorción controlada quirúrgicamente podría ser útil en pacientes obesos (26). A partir de aquí, se postulan las condiciones ideales que debería tener la cirugía:

a. Inducir pérdida de peso y eventual mantenimiento;
b. Condicionar mínimos efectos secundarios a corto y largo plazo;
c. Sobre todo que sea reversible para poder revertirla en las situaciones que lo requieran. Estas condiciones aún en la actualidad tienen vigencia (25-27).

En este contexto comenzó la era de la cirugía bariátrica, y el primer modelo de cirugías malabsortivas fue el By Pass Yeyuno-Ileal (JIB) (28). El primer cirujano en realizar este procedimiento fue el Dr. Richard Varco de la Universidad de Minessotta en 1953, su trabajo no fue publicado, sin embargo, la cirugía consistió en una yeyuno-ileostomía termino-terminal, siendo el intestino funcional total de 36 cms con una ileocecostomía para drenaje del segmento afectado por el By-pass (25).

En la década de los años 50, Kremen, A; Linner, M; y Nelson, C (28), publican un artículo sobre aspectos nutricionales del intestino de perro y By-pass para pérdida de peso, convirtiéndose en el primer artículo publicado para cirugía bariátrica. De esta manera presentan a la sociedad científica el primer modelo de By-pass realizado en animales para ser aplicado en el hombre.

En esa misma década Payne (26), propone el primer By-pass yeyuno-colónico, anastomosando los primeros 37,5 cms de yeyuno al colon transverso, posteriormente Lewis aumentó la proporción anastomosada a 75 cms. En 1967, Payne y De Wind publican los resultados del primer programa clínico de By-pass intestinal describiendo los primeros 11 casos con este procedimiento. Se logra una disminución de peso destacable, pero el gran número de complicaciones como diarrea crónica asociada a pérdida de electrolitos, desnutrición, trastornos del metabolismo del calcio, síndrome de asa ciega por proliferación bacteriana, seudo-oclusión intestinal, poliartritis migratoria, colelitiasis, nefropatía con litiasis renoureteral y, las más serias

como insuficiencia hepática progresiva y cirrosis hepática, obligaron a que un número de pacientes fuesen reconvertidos y mucho de ellos ya con daño hepático irreversible, por lo que disminuyó considerablemente la popularidad de la cirugía bariátrica (26,27-29,30).

Con el intento de hacer fisiológicamente más tolerable el By-pass intestinal Payne y De Wind en 1969 (25,26), realizan una modificación preservando la válvula ileocecal, anastomosando termino-lateral los 35 cms proximales de yeyuno a 10 cms del íleon terminal, publicando posteriormente una serie de 80 pacientes y estableciendo el comienzo del patrón de oro "Gold Estándar" para la cirugía de la obesidad, convirtiéndose en el procedimiento más realizado en los Estados Unidos por más de una década con más de cien mil casos. Esta cirugía no tenía tantos efectos colaterales inmediatos y sobretodo no requería reconversión inmediata.

Durante la década de los setenta, Scopinaro (31), en Italia creó la segunda generación de técnicas de malabsorción conocida actualmente como la cirugía que lleva su nombre, que aunque sufrió varias modificaciones por él mismo, tenía como objetivo fundamental impedir que algún segmento intestinal quedara desfuncionalizado. La cirugía incluye una resección gástrica distal, tipo Billroth II con dos corto circuitos, uno de ellos con una longitud de dos y medio metros para el alimento y el otro para las secreciones biliopancreáticas compartiendo un canal común en una longitud de cincuenta centímetros, impidiendo así la proliferación

bacteriana en asas ciegas, considerada la principal causante de las complicaciones del bypass yeyunoileal. El acortamiento del intestino favorece la disminución de absorción de grasas y en menor proporción de proteínas, sin alterar la absorción de carbohidratos.

Basado en la pérdida de peso observada en pacientes que habían sido sometidos a resecciones gástricas amplias, en el año 1971 Mason (32), desarrolla la técnica de bypass gástrico con división pero sin resección gástrica, adicionado a una gastroyeyunostomía en asa como la técnica de Billroth II; y publica sus primeros resultados en 1976. Esta operación marca el inicio de los procedimientos restrictivos como tratamiento de la obesidad mórbida y cuyo objetivo es limitar la capacidad gástrica en un reservorio pequeño y obtener al mismo tiempo saciedad temprana. Múltiples modificaciones técnicas fueron apareciendo con el objeto de evitar las úlceras marginales y es así como en 1977 se incorpora la Y de Roux para la derivación gastroyeyunal; y se utiliza engrapadoras para el cierre del estómago pero sin dividirlo y se realiza de igual manera la derivación gastroyeyunal (32).

En los años 80 se realiza la gastroplastia vertical y se inicia el uso de suturas para reforzar la línea de grapas. Kusmack en 1983 (33), introduce la banda gástrica al arsenal quirúrgico de cirugías para obesidad, modificándola tres años más tarde al agregarle un tambor subcutáneo que permite la punción percutánea para ajustar el calibre de la misma disminuyendo o aumentando el diámetro de la luz gástrica, como

la conocemos actualmente con discretas variantes. El concepto de realizar un pequeño reservorio gástrico y obtener saciedad temprana y sobre todo mantener intacta la función digestiva favoreció la utilización de bandas no inflables de distintos materiales, las que dejaron de utilizarse rápidamente por los problemas de erosión y estenosis. Las bandas inflables han demostrado superioridad por las ventajas de ajustar con disminución o aumento el calibre del estoma de acuerdo a las necesidades del paciente.

Durante la era de la cirugía abierta tradicional, las bandas tuvieron muy poca aceptación incluso fueron usadas de forma efímera para el manejo del reflujo gastroesofágico, sin embargo con el advenimiento de la laparoscopía encontraron su escenario ideal, al constituir una técnica más sencilla que el resto de las utilizadas, ser reversible, con pocas complicaciones intraoperatorias y con buenos resultados en cuanto a pérdida de peso. El empleo de la laparoscopia, se inició en Europa con Belachew y Cadieri (34) y después de los primeros reportes con buenos resultados a corto plazo, favorecieron su uso extensivo en Australia y Latinoamérica. En los Estados Unidos de América fue aprobada en junio del 2001, y a partir de entonces se incrementó el número de este tipo de intervenciones en forma significativa.

Los estudios de absorción intestinal y la cirugía en pacientes súper obesos, así como los bypass fallidos indujeron la utilización de técnicas combinadas, restrictivas

y de malabsorción para finales de la década de los 80, utilizando un asa intestinal larga cinco años después popularizadas por Brolin quien demostró que dependiendo de la longitud del asa intestinal, se obtenía una pérdida de peso mayor y más duradera (31).

Wittgrove en 1994 (35), realizó por primera vez el bypass gástrico laparoscópico con el uso de engrapadoras circulares, marcó la diferencia entre la cirugía abierta y la laparoscópica, constituyendo el parte aguas entre aquellos que no aceptaban las técnicas de mínima invasión en la cirugía bariátrica. El procedimiento ha sido modificado de diversas maneras en la técnica de formación de la anastomosis gastroyeyunal y cada día se simplifica la misma; también se agregó un componente de malabsorción utilizando distintas longitudes de asa yeyunal, dependiendo de los índices de masa corporal. Desde entonces y hasta la actualidad esta técnica mixta (By-Pass Gástrico) es considerado el "patrón de oro" ò Gold Standard para la cirugía de la obesidad.

La historia de la cirugía bariátrica se está escribiendo a diario, los cambios e innovaciones técnicas recientes, en ocasiones se remontan a solo meses. En los últimos 5 a 6 años, las estadísticas muestran que la mayor parte de pacientes que son sometidos a estos procedimientos quirúrgicos se encuentran en general satisfechos; sin embargo, aún en estudio las consecuencias sobre las modificaciones que ocasiona

en la vitamina D y su repercusión sobre el metabolismo óseo. En Venezuela, se ha incrementado de forma considerable en los últimos años este tipo de cirugía, debido al incremento de obesidad mórbida en nuestra población, en sus inicios haciendo una exhaustiva revisión sobre esta temática, la información que se obtenía en su mayoría eran referencias de prensa tales como:

a. El Dr. Salinas Karpel y su equipo médico en el Hospital de Clínicas Caracas han practicado más de 400 gastroplastias verticales entre 1985 y 1990 y más de 390 bandas gástricas entre 1990-95. Dichos procedimientos han sido abandonados y sustituidos por el bypass gástrico, ya que las nuevas técnicas ofrecen mayores beneficios a largo plazo y constituyen una solución segura y definitiva contra la obesidad. Desde 1990 se han practicado más 3.500 bypasses gástricos, 34% en varones y 66% en mujeres, con una edad promedio de 31 años (rango de 12 a 69 años.) El peso inicial promedio de estos pacientes era de 124 kg, con un rango de 80 a 292 kg (36).

b. La primera cirugía a estrenar en el Hospital Clínico Universitario de Caracas fue bypass gástrico en Y Roux por laparoscopia en enero 2008. Esta cirugía se efectuó bajo la conducción del Dr. Salvador Navarrete, para ese momento único programa de cirugía bariátrica en un hospital público de Venezuela (37).

c. Dr. José Carmona refiere que desde agosto de 2008 hasta Julio 2011 en el Hospital “Domingo Luciani”, se han realizado 250 procedimientos quirúrgicos por vía laparoscópica y que corresponden al bypass gástrico y manga gástrica en personas con obesidad mórbida (38).

En el transcurrir del tiempo y dada la importancia en el impacto a la salud que conlleva esta cirugía surge en el año 2008 la Sociedad Venezolana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (SOVCIBAM), que se estableció con el firme propósito de alertar, concientizar y erradicar el riesgo que conlleva la obesidad mórbida o exagerada y cómo esta disminuye la calidad de vida de las personas con severos desórdenes metabólicos, destacándose dentro de sus miembros fundadores figuras como Dr. Ziad Makarem, Dr. José Manuel Roberti, Dr. Francisco Obregón, y el Dr. José Carmona.

De igual manera se han desarrollado asociaciones científicas para el estudio y manejo de la obesidad tales como: la Asociación Venezolana para el Estudio de la Obesidad (AVESO), que es una entidad científica sin fines de lucro, dependiente de la Sociedad Venezolana de Embriología y Metabolismo, es el representante legítimo de Venezuela ante los organismo internacionales dedicados a la obesidad como Federación Latino Americana de Sociedades de Obesidad (FLASO), North American Association for the Study of Obesity (NAASO) e International Association for the Study of Obesity (IASO).

En la actualidad en el país, se cuenta con un amplio staff de profesionales capacitados en esta área adscritos a la SOVCIBAM así como también centros de salud tanto públicos como privados a nivel de todo el territorio nacional dispuestos a ofrecer este tratamiento quirúrgico de gran envergadura que disminuye el riesgo de morbimortalidad por enfermedades cardiometabólicas. Todo esto ha conllevado de igual forma a investigar y dar a conocer a través de publicaciones algunos aspectos relacionados con obesidad mórbida y cirugía bariátrica en nuestro país tales como:

- Calidad de vida, ansiedad y depresión en pacientes obesos en preoperatorio y postoperatorio de bypass gástrico. Hospital Universitario "Dr. Luís Razetti" de Barcelona, estado Anzoátegui. Enero – Marzo 2008 (39). Se trata de un estudio prospectivo, transversal, de campo; que incluyó 12 pacientes en preoperatorio y 12 pacientes en postoperatorio. Se compararon las variables: calidad de vida, ansiedad y depresión en ambos grupos de pacientes. Sus conclusiones fueron que encontraron diferencias significativas en la mayoría de las dimensiones de la variable calidad de vida entre los pacientes en preoperatorio y los pacientes en postoperatorio: funcionamiento físico, rol físico, función social, vitalidad y percepción general de salud. Con respecto a la ansiedad y a la depresión, sólo se encontraron diferencias significativas en la variable depresión.

- Tratamiento no farmacológico: aspectos nutricionales, estilo de vida y actividad física. Cirugía bariátrica (40).

- Modificación del riesgo cardiovascular en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica tipo bypass gástrico laparoscópico Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" 2013 (41). El objetivo del estudio fue determinar las modificaciones del riesgo cardiovascular en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica tipo Bypass Gástrico Laparoscópico. Para ello, se realizó un ensayo clínico no controlado en una muestra de 56 pacientes, el promedio de edad fue de 34,85±9,27 años, 55,35% eran del sexo masculino. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (55,35%), gastritis (21,42%), apnea del sueño (17,85%) y dislipidemia (16,07%). Los parámetros antropométricos registraron una disminución en el peso promedio de 128,47±25,92 kgrs a 94,24±19,24 kgrs, el índice de masa corporal fue de 44,60±7,72 a 32,83±6,25. Eran obesos grado III 53,57%, 21,42% grado II y 19,64% tenían superobesidad. Posterior a la cirugía 41,07% obesidad I, 28,57% sobrepeso y 14,28% obesidad II. Todos los promedios del perfil de química sanguínea disminuyeron en el postoperatorio; excepto la bilirrubina total, directa e indirecta. Presentaron riesgo alto y moderado según la proteína C reactiva ultrasensible 85,71% y 14,28%, respectivamente, y posterior a la cirugía bariátrica el riesgo fue 50% riesgo bajo y 44,64% riesgo moderado (p=0,0000). El riesgo cardiovascular se valoró por el score de Framingham, 66,07% de riesgo bajo, 25% riesgo moderado y 7,14% riesgo alto; posterior a la cirugía 98,22% presentó riesgo bajo (p=0,0000). Se demuestra que la cirugía bariátrica es un método eficaz y seguro para la

disminución del peso corporal; también se demuestra que disminuye el riesgo cardiovascular.

- Bypass gástrico en Y de Roux para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II con IMC de 30 a 35 kg/m2 (42). Se estudiaron 15 pacientes con IMC entre 30 y 35 kg/mt² diabéticos tipo II seleccionados sometidos a BGYR por laparoscopia con seguimiento de un año. Resultados: 14 mujeres y un hombre con los siguientes valores promedios: Edad: 37 años, Peso: 88,3 kg, IMC: 32,8 kg/mt2, Glicemia: 120 ± 38,8 mg%, HbA1c: 7,6% ± 0,73. 40% de hipertensión arterial y 33,3% dislipidémicos. El tiempo quirúrgico promedio fue de 75 minutos, dos días de hospitalización bajo índice de complicaciones y sin mortalidad. Se logró una remisión de la diabetes en el 93%, de los casos, con descensos de la glicemia y HbA1c significativos ($p \leq 0,05$ y $p \leq 0,001$ respectivamente) con un control de la dislipidemia del 100% y 83,3% de la HTA. Conclusiones: El BGYR en obesos tipo I diabéticos seleccionados es una técnica segura y eficaz en el control metabólico y de la obesidad.

La inquietud por conocer la evolución en el tiempo de los cambios anatòmo-funcionales que ocasiona estos procedimientos bariátricos tanto en la esfera cardiometabolica como desde el punto de vista psicológico han motivado a la

realización de investigaciones en el área, y muy poco se conoce sobre los efectos que sobre la vitamina D y el perfil metabólico óseo ocasiona.

2.1.2. Antecedentes que relacionan a la vitamina D y el perfil metabólico óseo con obesidad y posterior a la cirugía bariátrica.

La patogenia de la enfermedad metabólica ósea de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica se ha relacionado con el déficit de vitamina D, especialmente en la cirugía malabsortiva de la obesidad (43,44). La deficiencia de vitamina D en el adulto condiciona importante morbilidad. El diagnóstico precoz de esta situación es fundamental, pues en estadios más avanzados se producirían modificaciones estructurales en el hueso difíciles de revertir (45).

Los datos disponibles sobre el estado de la vitamina D en los pacientes con obesidad mórbida sin cirugía previa son escasos hasta la fecha y poco clarificantes, ya que siempre se ha asociado esta deficiencia con la cirugía bariátrica, sin considerar que esta hipovitaminosis D ya puede preceder a la cirugía (44-46). Estudios de prevalencia de vitamina D como los realizados por Buffington et al (47); Wortsman et al (48) y Marazuela (49), en pacientes obesos indican que la ropa, el uso de filtros solares, poca exposición al sol especialmente en los climas calientes, podrían explicar la deficiencia de vitamina D independientemente de la latitud geográfica.

Por su parte Heaney, et al (50); Kamycheva et al (51), han descrito relaciones inversamente proporcionales entre calcio, vitamina D e índice de masa corporal (IMC). De igual forma, en trabajos más recientes, Liu et al (52); De Prisco et al (53) relacionaron la hipovitaminosis D con procesos asociados a la obesidad como síndrome metabólico, hipertensión arterial, diabetes mellitus entre otras patologías.

Para investigar el impacto de la obesidad en la absorción de la vitamina D, Jackson et al (54), realizó un seguimiento durante seis años a 1,464 hombres y 315 mujeres, formando un grupo de edad promedio de 49 años. En función del índice de masa corporal (IMC), se categorizó a los participantes con sobrepeso determinando que el 11 por ciento se encontraba en la categoría de obeso mórbido. Se estudió la relación de mayor IMC con los niveles de vitamina D y se demuestra que los niveles generales de vitamina D disminuyeron al aumentar los niveles de IMC de los participantes en el estudio y que las personas con las lecturas más bajas de IMC tenían niveles de vitamina D 14 por ciento más altos que los que tenían IMC más elevado.

Gil, M et al (55), en su estudio 25-hidroxi-vitamina D en adultos con obesidad reporto que el punto de corte de 25-hidroxivitamina D [25(OH) D] para pacientes obesos fue de 27,7 ng/ml. No hubo diferencia significativa entre 25(OH) D3 e IMC, aunque se observó relación inversa. Blum et al (56), reportó una relación inversa entre la cantidad de tejido graso y la concentración sérica de vitamina D3 en 17

pacientes obesos, asimismo varios estudios han demostrado un aumento transitorio de la 25(OH) D sérica en pacientes 1 mes posterior al bypass gástrico por Y de ROUX, los cuales vuelven a descender a valores basales después de 1 año de la cirugía. Estos datos apoyan la idea de que el tejido adiposo puede secuestrar a la vitamina D y es posible que sea liberada a la circulación en fases tempranas de la pérdida de peso (57).

Por otra parte, se ha postulado la hipótesis de que los pacientes afectos de obesidad tendrían mayor masa ósea como resultado de la adaptación del esqueleto a la fuerza mecánica aumentada (57). A pesar de ello, la prevalencia del déficit de vitamina D es elevada en los pacientes con antecedentes de cirugía bariátrica, realizada con procedimientos que impliquen malabsorción, pareciendo depender del tipo particular de cirugía realizada. Cundy, T. et al (58), Scopinaro, M. et al (31) y Pugnaly, M. et al (59), en pacientes sometidos a cirugía bariátrica con técnicas restrictivas solas ò mixtas no confirman el déficit de vitamina D entre uno y dos años después de ser intervenidas con técnicas de By Pass o Gastroplastia Vertical Anillada. Newbury et al (60), encontraron un predominio de deficiencia de vitamina D en el 50 por ciento de los pacientes que habían sido intervenidos con derivación biliopancreática a los 36 meses de esta cirugía.

Slater, G. et al (61), encontraron un 63 por ciento de déficit vitamina D en una cohorte de pacientes sometidos a técnicas malabsortivas a los 4 años de la

intervención. Vázquez, C. et al (62), analizan la repercusión de la cirugía bariátrica sobre los valores de antropometría absoluta y relativa, parámetros bioquímicos y niveles vitamínicos tras un año de seguimiento y estudian la posible influencia del sexo, la longitud del canal común y el grado de esteatorrea en estos pacientes. Estudiaron retrospectivamente 40 pacientes de edad media de 38 ± 12 años (18-62) a los que se les practicó derivación biliopancreática según técnica de Scopinaro dejando 70- 120 cm de canal común y seguidos durante el año posterior a la realización de esta cirugía. Evidenciaron una pérdida de peso del 29,7% ± 2,9 sin diferencia entre ambos sexos. Todos los pacientes presentaron esteatorrea, lo que se correlacionó con déficit de vitamina D ($p < 0,005$) y A ($p = 0,07$).

Ocón, S. et al (63), estudian la eficacia y complicaciones de la cirugía en el tratamiento de la obesidad mórbida. Su objetivo fue analizar las modificaciones antropométricas, nutricionales, digestivas, factores de riesgo cardiovascular y calidad de vida en pacientes con obesidad mórbida sometida a cirugía bariátrica. Estudio descriptivo retrospectivo donde se evaluaron a un grupo de pacientes con obesidad mórbida que fueron intervenidos de cirugía bariátrica (45) mediante bypass biliopancreático según técnica de Scopinaro y (25) mediante bypass gástrico laparoscópico.

Los déficit nutricionales observados fueron: hipoalbuminemia leve en el 20,3 por ciento de los pacientes, hipoprotrombinemia en el 14,9 por ciento, descenso de

ácido fólico en el 17,8 por ciento, déficit de vitamina B12 en el 12,5 por ciento hipocalcemia en el 23,8 por ciento e hiperparatiroidismo secundario en el 45,4 por ciento de los casos. Todas las complicaciones nutricionales fueron más frecuentes en pacientes sometidos a bypass biliopancreático.

Por lo que alegan que en pacientes con obesidad mórbida, la cirugía bariátrica es una técnica con la que se consigue una gran mejoría en los parámetros antropométricos, en los factores de riesgo cardiovascular y en la calidad de vida de los pacientes, pero que conlleva asociadas un porcentaje importante de complicaciones nutricionales que deberemos tener en cuenta para poderlas prevenir.

Alvares V. et al (64), analizaron la frecuencia de déficit de micronutrientes e ingesta alimentaria en pacientes sometidos a gastrectomía en manga (GM) en un tiempo post operatorio del al menos 12 meses encontrando que el nivel promedio de vitamina D fue de 20.9 ± 10.5 ng/ml. El 43% presentó nivel bajo de vitamina D (< 20 ng/ml), un 68% presentó nivel disminuido de calcio (< 1,1 mmol/L) sin hiperparatiroidismo secundario. Se encontró anemia en un 28% y déficit de hierro en el 38% de la muestra. El déficit de ácido fólico y vitamina B12 se observó en un 13% de los pacientes. Por lo que concluyen que el déficit de hierro, calcio y vitamina D son los más prevalentes luego de la GM.

En otro orden de ideas, se han presentado datos de que las personas con (IMC) elevado (25 a 29,9 kg/m2) se encuentran protegidas de cierta forma contra la osteoporosis, también es cierto que cada vez hay más información de que la obesidad (IMC>30) interferiría en la salud ósea (22).

Al respecto Fleischer, J. et al (24), evidenciaron en su investigación, una disminución de la DMO en el cuello femoral (9,2 por ciento p <0,005) y en la cadera total (8,0 por ciento, p <0,005). Estas caídas en la densidad mineral ósea se asociaron fuertemente con el grado de pérdida de peso. Además obtuvieron que la Paratohormona (PTH) aumentó tempranamente (3 meses, 43 - 50 pg / ml, p <0,001) y el calcio urinario se redujo (161-92 mg/24 h, p <0,01), a pesar de la duplicación de la ingesta de calcio (1318-2488 mg / d, P <0,001). Las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D se mantuvieron sin cambios (23-26 ng / ml), a pesar de que la ingesta de vitamina D se incrementó en un 260 por ciento (658 UI / día al inicio del estudio a 1698 UI / día a los 12 meses, p <0,05) y los marcadores de remodelado óseo aumentaron (P <0,01 para ambos N-telopéptidos urinario y osteocalcina). Estableciendo que después del By Pass Gástrico tuvieron evidencia de malabsorción de calcio y vitamina D, aumento del recambio óseo y reducción rápida de la densidad ósea de la cadera.

Carrasco, F. et al (23), demostraron que la DMO se ve afectada al año de la realización de cirugía bariátrica. Se observó DMO (-3,0 ± 2,1%), la DMO de columna

(-7,4 ± 6,8 %) y la DMO de cadera (-10,5 ± 5,6 %). Por lo que sugieren que el GBP, induce una pérdida de DMO significativo relacionado con cambios en la composición corporal.

Greco, E. et al (22), en su investigación demostraron que por primera vez el 37 por ciento de la población de estudio (n=146) tenían alteraciones óseas significativas en presencia de obesidad. Se seleccionaron 398 pacientes (291 mujeres, 107 hombres, edad 44,1 ± 14,2 años, IMC 35,8 ± 5,9 kg / m $^{2)}$ que se sometieron a examen clínico, análisis de sangre y un examen de la composición corporal. Obtuvieron que el 37 por ciento de esta población mostró una Densidad mineral ósea (DMO) significativamente menor de lo esperado en columna lumbar: el 33 por ciento *(n* = 98) de las mujeres mostraron un *T-score* -1,84 ± 0,71, y el 45 por ciento *(n* = 48) de los hombres mostró un *T-score* -1,88 ± 0,64. Cuando la población se divide en subgrupos basados en diferentes IMC, se observó que el sobrepeso (IMC> 25 <29,9) era neutral o de protección para la DMO, mientras que la obesidad (IMC> 30) se asoció con una baja masa ósea, compatible con un diagnóstico de la osteoporosis. No se observaron diferencias en las hormonas y los perfiles lipídicos entre los subgrupos.

Sus resultados indican que una subpoblación de pacientes obesos tiene una significativa baja DMO lumbar a lo esperado para la edad. Por lo tanto una

caracterización cuidadosa de metabolismo óseo podría ser útil en todos los individuos obesos para evitar fracturas más tarde en la vida.

Nógues, X et al (65), compararon dos técnicas de cirugía bariátrica Gastrectomía tubular (GT) con el By pass gástrico en Y de Roux (BGYR) respecto a la pérdida de masa ósea medida mediante densitometría .Incluyeron 15 mujeres con obesidad mórbida, 8 en la GT y 7 en el BGYR, de edad media 47,87 años, con un índice de masa corporal (43,3 ± 3,4). Realizaron mediciones de la masa ósea a nivel de columna, fémur y tercio distal del radio. Observaron una pérdida significativa de masa ósea con la GT y el BGYR, en columna lumbar y cadera mientras que en el radio no se observaron diferencias significativas. El porcentaje de pérdida de masa ósea fue menor en columna y fémur tras la GT que con el BGYR, aunque sin llegar a la significación estadística, 4,6 por ciento ± 4,4 (media ± DE) y 6,3 por ciento ± 5,4 (media ± DE) respectivamente. Demostrando de esta forma que la GT provoca una perdida menor de masa ósea, aunque no significativa, respecto el BGYR.

Papapietro, K et al (66), evalúan la densidad mineral ósea (DMO) posterior a By-pass gástrico en Y de Roux (BPYR) en pacientes con indicación de suplemento estándar de calcio y vitamina D. Incluyeron 98 pacientes y sus resultados fueron los siguientes: hubo correlación negativa de DMO con edad; positiva de DMO con índice de masa corporal y con exceso de peso preoperatorio. En mujeres menores de 45 años, se observó disminución de DMO en 26,8%, sin casos de osteoporosis y en

65,7% en las mayores de 45 años (p = 0,0011), correspondiendo a 45,7% de osteopenia y 20% de osteoporosis, predominantemente en columna lumbar. En hombres se observó 36% de osteopenia y 14% de osteoporosis. Concluyen que pacientes de ambos sexos y diversa edad, después de un BPYR, presentaron osteopenia y osteoporosis, a pesar de suplemento precoz de calcio y vitamina D. Consideran importante medir DMO seriada, individualizando terapias y controlando factores de riesgo**.**

2.1.3. Antecedentes que relacionan marcadores óseos y cirugía bariátrica.

En relación a los marcadores óseos Czerwinska, E et al (67), estudió la influencia de la cirugía bariátrica sobre la homeostasis del calcio y los marcadores de resorción ósea obteniendo que previo a la cirugía el calcio sérico, el urinario y el CTX se encontraban dentro del rango de la normalidad, y la PTH elevada, a los 6 meses post cirugía; la PTH se normalizó, y el CTX se incrementó. Sugiriendo que los pacientes con obesidad mórbida tienen hiperparatiroidismo secundario, y la pérdida de peso brusco después de la cirugía bariátrica se acompaña de la regresión del hiperparatiroidismo secundario, disminución de la deficiencia de vitamina D y el aumento de recambio óseo.

Moreiro, J et al (68), evaluaron la ocurrencia del hiperparatiroidismo secundario (HPTS), la relación entre los niveles séricos de PTH y el IMC y el efecto

de la cirugía de derivación biliopancreática (BPD) en la PTH y el CTX sérico. PTH y los niveles de CTX fueron evaluados antes de la cirugía y en el postoperatorio a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Los niveles de PTH aumentaron gradualmente seis meses después de la cirugía con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los niveles preoperatorios. El 77% de los pacientes con HPTS antes de la cirugía aún tenían altos niveles de PTH dos años más tarde. Aunque la CTX basal estaba dentro de valores normales, se incrementó progresivamente en los controles posteriores. Demostrando de esta forma, que los pacientes con altos niveles de PTH pre-operatorio presentan un riesgo más alto de pobre absorción de la vitamina D y un aumento de la resorción ósea, con altos niveles de CTX.

Bruno, C et al (69), realizó un estudio conformado por diez mujeres y diez hombres con índice de masa corporal (IMC) 50,2 ± 8,4 kg / m²; se les determinó en suero osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea específica (BAP), N-Telopèptido de colágeno tipo 1 (NTX), PTH, 25-hidroxi vitamina D, y la leptina a los 6 meses, y a los 18 meses después de la cirugía. Demostraron que el IMC se redujo 32,7 ± 6,2 por ciento a los 6 meses después de la cirugía. La BAP (14,2 ± 3,7 a 16,4 ± 4,5 ng / ml, p = 0,04), y NTX (10,9 ± 1,7 a 19,6 ± 5,3 Nm hueso equivalentes de colágeno, p <0,0001) se incrementaron. El calcio, el fosfato y PTH se mantuvieron sin cambios, pero de 25-hidroxi vitamina D se incrementó (16,0 ± 8,9 frente a 26,9 ± 10,6 ng / ml, p <0,0001).

El IMC se redujo 40,9 ± 7,5 por ciento a los 18 meses después de la cirugía. En suero BAP (17,6 ± 5,3 a 22,2 ± 7,8 ng / ml, p = 0,0017) y NTX (10,8 ± 2,7 a 16,9 ± 5,5 N m equivalentes de colágeno óseo, p <0,0001) se incrementaron. El calcio, el fosfato y PTH se mantuvieron sin cambios, pero de 25-hidroxi vitamina D se incrementó (17,7 ± 7,6 a 25,6 ± 6,8 ng / ml, p <0,0001). El aumento de la NTX correlacionados con la reducción en el IMC (r = 0,58, p = 0,009), y el aumento de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D (r = 0,43, p = 0,05). Señalando que la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica se asocia con aumento a largo plazo en los marcadores séricos del recambio óseo.

Nògues X, et al (65), realizaron determinaciones de marcadores de remodelado óseo N-Telopèptido (NTx), y fosfatasa alcalina específica (FAO), así como niveles de vitamina D antes y a los 12 meses de la cirugía bariátrica. A los 12 meses el NTX aumento para ambos tipos de intervención y las FAO aumentaron solo para la GT. Concluyen que la GT provoca una perdida menor de masa ósea, aunque no significativa, respecto el BGYR.

Obinwanne, K et al (70), realizaron determinaciones de marcadores óseos séricos/urinarios y densimetría ósea previo y al año de bypass gástrico. Incluyeron 34 mujeres, y sus resultados fueron: La media de edad fue de 44,6 años. Índice de masa corporal en los intervalos preoperatorios y 1 año del postoperatorio fueron 46,7 y 29,6 kg / m², respectivamente. La media de DMO en los intervalos pre y post 1 año

de cirugía fueron: en Cadera de 1.191 frente a 1.087 g / cm² (P <0.001), cuello femoral 1.105 frente a 1.032 g / cm² (P <0.001) y columna vertebral (L1-L4) 1.323 contra 1.277 g / cm² (P <0,001). La media de la DMO total disminuyó de 1.328 antes de la operación a 1.251 g / cm² al año de la cirugía (P <0,001). La proporción de pacientes con niveles bajos de vitamina D se redujo de 55% antes de la operación a 21% posterior a ella (P = 0,004). Se observó cifras elevadas de osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea en 4% y 63% (p <0,001), previo a la cirugía y del 14% y el 41% (p = 0,011) posterior a la misma.

Recientemente Schafer, A et al (71), demostraron que la absorción de calcio se ve afectada drásticamente posterior a bypass gástrico a pesar de optimizar el estado de la vitamina D. Incluyeron 33 adultos obesos (IMC 44,7 ± 7,4 kg / m2). Se midió en el preoperatorio y 6 meses después de la operación la absorción intestinal de calcio (FCA) con un método de isótopos estables dual, marcadores de recambio óseo y la DMO por DXA y QCT. La media de pérdida de peso de 6 meses fue de 32,5 ± 8,4 kg (25,8% ± 5,2% de peso preoperatoria). FCA se redujo de 32,7% ± 14,0% en el preoperatorio a 6,9% ± 3,8% después de la intervención (p <0,0001), los niveles 25OHD de 41,0 a 36,5 ng / ml, respectivamente. En consonancia con la disminución FCA, Ca urinario en 24 hs disminuyó y aumentó la PTH (p ≤ 0,02). Marcadores de recambio óseo se incrementaron notablemente. DMO disminuyó en el fémur proximal y en la columna vertebral (p <0,001). Las personas con menor FCA postoperatoria tuvieron mayores incrementos en el suero CTX (ρ = -0,43, p = 0,01).

En conclusión, FCA se redujo drásticamente después de la cirugía, y esta disminución podría contribuir a la disminución de la densidad mineral ósea después de BGYR, y las estrategias para evitar consecuencias esqueléticas a largo plazo deben ser investigadas.

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Contextualización de la Obesidad.

La obesidad considerada "Problema de Salud Pública", es un trastorno metabólico crónico, complejo, multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de la influencia de factores genéticos, sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares, caracterizado por un exceso de grasa corporal, especialmente de la grasa visceral, considerado hoy en día como factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, enfermedades coronarias y en especial diabetes, que son las enfermedades que presentan actualmente mayor morbimortalidad en todo el mundo. Hay que reconocer que actualmente existe en todo el mundo una auténtica pandemia de obesidad y sobrepeso (2).

2.2.2 Fisiología de la Obesidad

Anatomía del adipocito

Los adipocitos son células esféricas en las que el espacio intracelular está ocupado por una gran vacuola llena de triglicéridos. Existen dos clases principales de tejido adiposo el blanco y el pardo. La grasa parda es escasa en el ser humano y relativamente abundante en algunos mamíferos, especialmente los que hibernan. Posee un riego capilar abundante y sus células son ricas en mitocondrias y, por ende, en citocromos. Tiene una función crucial en la regulación de la temperatura. Por su parte, la grasa blanca participa activamente en la captación, síntesis, almacenamiento y movilización de la energía en forma de triglicéridos que se encuentran en reserva.

Tiene una distribución regional lo que le marca a estos adipocitos diferencias funcionales. Los adipocitos de la grasa subcutánea son más pequeños que los de la grasa intraabdominal y menos receptivos a la lipólisis inducida por catecolaminas. Es así que los triglicéridos liberados y la lipólisis por catecolaminas será mayor en la grasa acumulada en la región intraabdominal, visceral o en manzana, que en la originada en la grasa subcutánea de los muslos o caderas, periférica o en pera, debido a una preponderancia de los receptores para estimulación beta sobre los inhibitorios en los adipocitos viscerales (72).

Fisiología del adipocito

La grasa más abundante en los alimentos son las grasas neutras o triglicéridos; también contiene pequeñas cantidades de fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol. Al ingerir la grasa, la digestión ocurre principalmente en el intestino delgado a través de la emulsión de la grasa por los ácidos biliares y la lecitina. Es igualmente importante la lipasa pancreática que hidroliza los triglicéridos a su paso por el intestino. Esto permite el paso de ácidos grasos libres a través del epitelio intestinal hacia la linfa bajo la forma de quilomicrones. Estos a través del conducto torácico pasan al torrente sanguíneo. En su paso por el tejido adiposo y el hígado los quilomicrones sufren varias modificaciones que permiten la difusión de ácidos grasos al interior de las células grasas y hepáticas (72).

Al restringirse el aporte calórico desaparece los efectos de los carbohidratos sobre el ahorro de grasas y se movilizan las reservas grasas para emplearla como fuente de energía. También puede ser activada por la interacción con receptores hormonales presentes en la superficie del adipocito. No se debe olvidar que esta célula es activa desde el punto de vista hormonal pues responde a insulina, glucagón y leptina. Son importantes los receptores adrenérgicos en la superficie de los adipocitos pues activan la lipasa tisular a diferencia de los receptores que median la inactivación de la adenilciclasa y, por lo tanto, evitan la liberación de estas reservas

grasas. El transporte ocurre en forma de ácidos grasos combinados a moléculas de albúmina tomando el nombre de ácido graso libre o no esterificado (72).

2.2.3 Fisiopatología de la Obesidad

Cuando alguna enfermedad es producida por diversos factores, surgen diferentes definiciones y explicaciones etiológicas. Tal es el caso de la obesidad, cuyo análisis conceptual puede ser tan diverso dependiendo del enfoque con que se aborde. Su definición varía desde el concepto más claro y simple (alteración de la composición corporal caracterizada por un exceso de grasa), hasta la más compleja (desequilibrio entre el aporte y el gasto energético que es producido por una serie de alteraciones genéticas, bioquímicas, dietéticas y conductuales). Además, el problema se complica aún más cuando se involucran diferentes factores de una población como son la etnia, los hábitos dietéticos y la disminución de la vulnerabilidad a las enfermedades que previamente limitaban la esperanza de vida y que le confieren la oportunidad de ganar peso (73). Entre los factores implicados en la fisiopatología se pueden mencionar:

a) Factores Genéticos
b) Factores Fisiológicos
c) Factores Ambientales
d) Factores Psicosociales.

a) **Factores Genéticos:** Observaciones iniciales basadas en la comparación de gemelos idénticos expuestos a diferentes condiciones ambientales, establecieron que el impacto de la genética como factor causal de la obesidad era de aproximadamente 30-40%, mientras que al ambiente se le atribuía 60-70% (74). En algunas otras series, la influencia genética de la obesidad ha variado de 20 a 80%, dependiendo de algunas características particulares de la obesidad (tipo central, edad de aparición, etc.).

   En humanos, existen síndromes genéticos claramente identificados en los que la obesidad es característica (mutaciones en leptina y su receptor, en el receptor de melanocortina 4, en la proopiomelanocortina y en la endopeptidasa pro hormona convertasa-1, en el receptor beta 3 adrenérgico, en el receptor activador de la por proliferación de peroxisomas gamma-2, por mencionar algunos). En el estudio del genoma de la obesidad en humanos, se ha determinado que existen por los menos 15 genes que se asocian de manera significativa con la grasa corporal o el porcentaje de grasa corporal y 5 genes relacionados con la cantidad de grasa visceral abdominal (75). Por lo tanto, en humanos, las potenciales interacciones entre múltiples genes y la interacción de éstos genes con el ambiente conducen a la expresión fenotípica de la obesidad (75).

b) **Factores Fisiológicos:** La acumulación de grasa corporal requiere del aumento en la relación aporte/gasto energético durante un largo período. Sin embargo, la simplicidad de esta premisa se desvanece al incluir el efecto modulador de otras

variables fisiológicas como son las influencias del desarrollo intrauterino, la función hormonal (hormona de crecimiento y hormonas reproductivas) y la fina regulación de los sistemas de retroalimentación que tratan de mantener un constante balance energético (76).

Fisiológicamente, existen muchas hormonas y péptidos que actúan en un sistema de retroalimentación integrado por el sistema gastrointestinal, los adipocitos, el hipotálamo y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. El hipotálamo ejerce el control sobre el apetito, la saciedad y la termogénesis. Para que se lleve a cabo esta función se requiere de mediadores como señales aferentes hormonales (leptina, glucemia), regulación por el sistema nervioso autónomo a través de aferencias vagales, del sistema gastrointestinal e inclusive de estímulos provenientes de oro faringe (76).

El descubrimiento de la leptina y de las interacciones con su receptor ha establecido nuevas vías de investigación en la fisiopatología de la obesidad. Esta hormona proteica la secretan los adipocitos en respuesta a la activación de receptores de insulina, de hormonas adipogénicas, de los receptores adrenérgicos y al detectarse una repleción de grasa. Dicha secreción tiene periodicidad de 7 minutos y variación diurna. Al liberarse la hormona, estimula a su receptor localizado en el núcleo para ventricular del hipotálamo, que induce liberación del neuropéptido, cuyas principales funciones son la supresión del apetito y la

estimulación de la función tiroidea, del sistema nervioso simpático y por lo tanto, de la termogénesis. Todos estos efectos tienden a limitar la ganancia de peso. Por lo tanto, el adipocito y el hipotálamo forman un mecanismo de retroalimentación endocrino clásico, en el que la adipogénesis y la lipólisis se revelan como procesos altamente regulados (77).

Otro factor etiológico de suma importancia lo constituye el proceso de envejecimiento, durante el cual existen varios elementos condicionantes del aumento de peso y de los cambios en la distribución de la grasa corporal, como son la disminución de la actividad física y de las respuestas metabólicas a modificaciones dietéticas o ambientales; cambios hormonales (por ejemplo, la disminución de estrógenos y progesterona altera la biología del adipocito), la aparición de co-morbilidades, de alteraciones conductuales (depresión), entre otras (77).

c) **Factores Ambientales:** El aumento exagerado en la prevalencia de la obesidad en los últimos 20 años se ha propiciado también por cambios en el ambiente que condicionan el aumento del aporte energético y la disminución de la actividad física, inclusive en sujetos sin predisposición genética. La influencia ambiental puede iniciarse desde la gestación. Estudios diversos han relacionado a la obesidad con la exposición prenatal a un exceso en la ingesta calórica, a diabetes, tabaquismo y a la ausencia de lactancia. El estilo de vida sedentario, cada vez

más frecuente, es un importante factor condicionante de obesidad. Algunos autores sugieren que la disminución del gasto calórico puede tener mayor impacto que el aumento en el aporte calórico (78).

En el Estudio de Salud de Enfermeras se reportó que ver televisión durante 2 horas al día se asocia a un aumento del 23 y 14% en el riesgo de obesidad y diabetes, respectivamente. La reducción en el número de horas de ver televisión ha demostrado reducir la aparición de obesidad. La obesidad es más prevalente en adultos con incapacidades físicas, sensoriales o con enfermedades mentales (79).

La notoria relación del ambiente con la fisiología tiene representación en la epidemia de obesidad en países industrializados. Ha surgido una abundante disponibilidad de comida, la ingesta de alimentos predomina al final del día y se ha reducido la actividad física. Esta llamada "mutación ambiental" ocasiona pérdida en el sistema nervioso central (SNC) susceptible, este pierde su capacidad para detectar los ritmos internos y externos (80).

d) **Factores Psicosociales:** Han surgido descripciones de algunos trastornos psiquiátricos relacionados a la obesidad. El síndrome del "comer nocturno" se define como el consumo de al menos 25% (generalmente más de 50%) de la energía entre la cena y el desayuno del siguiente día. Es un trastorno de la

alimentación del obeso que se acompaña de alteraciones del sueño y ha sido considerado como un componente de la apnea del sueño. Ocurre en 10-64% de los sujetos obesos (80).

El trastorno alimentario por atracón es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por el consumo de grandes cantidades de comida en un periodo relativamente corto, con la sensación subjetiva de pérdida de control y sin una conducta compensatoria. Su prevalencia es de 7.6 a 30% en distintos grupos de obesos. La obesidad hiperfágica progresiva se inicia desde la infancia, y los sujetos afectados generalmente tienen >140 kg de peso a los 30 años (80). La obesidad es más prevalente en los sujetos de nivel socioeconómicos bajo, aunque no se ha determinado la razón precisa de este hallazgo.

Otros determinantes sociales que han contribuido al aumento de la prevalencia de obesidad son los fenómenos migratorios, la transculturización, el aumento de las porciones de alimentos, las condiciones de urbanización no aptas para caminar, la falta de cultura nutrimental, las ofertas sin fin de soluciones fantásticas para la obesidad y las condiciones económicas que favorecen todo lo anterior. Estas circunstancias hacen de la obesidad una consecuencia inevitable (80).

2.2.4 Clasificación de la Obesidad

En función de la grasa corporal podríamos definir como sujetos obesos a aquellos que presentan porcentajes de grasa corporal por encima de los valores considerados normales, que son del 10 al 20% en los varones y del 20 al 30% en las mujeres adultas (81). El peso corporal se correlaciona directamente con la grasa corporal total, de manera que resulta un parámetro adecuado para cuantificar el grado de obesidad.

Los comités de expertos recomiendan el empleo del Índice de Masa Corporal como indicador de adiposidad corporal en el adulto, es el índice utilizado por la mayoría de estudios epidemiológicos para uso clínico, dada su reproducibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población (81). La clasificación del grado de obesidad se basa en este índice ponderal:

IMC= Peso (kg)/ Talla² (m)

La clasificación de sobrepeso y obesidad aplicable tanto a hombres como mujeres en edad adulta propuesto por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (**OMS)**, (82) es el siguiente:

- Infra peso < 18,5 Kg/ m^2

- Normo peso: IMC 18,5 - 24,9 Kg/m^2
- Sobrepeso: IMC 25 -29 Kg/m^2
- Obesidad grado I con IMC 30-34 Kg/m^2
- Obesidad grado II con IMC 35-39,9 Kg/m^2
- Obesidad grado III con IMC $\geq$ 40 Kg/m^2

Sin embargo en el último consenso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad **(SEEDO 2007)**, se presentan dos diferencias importantes con respecto a la clasificación de la OMS:

Por una parte, el amplio rango que abarca el sobrepeso en la que está incluida una gran parte de la población adulta, y que posee una gran importancia en la estrategia global de la lucha contra la obesidad y de los factores asociados, lo divide en dos categorías, calificando al sobrepeso en grado I y de grado II como pre obesidad. Una segunda diferencia es la introducción de un nuevo grado de obesidad (obesidad grado IV o súper obesidad) para aquellos pacientes con un IMC = 50 kg/m2 y que son tributarios de indicaciones especiales en la elección del procedimiento de cirugía bariátrica aconsejable, por lo que adiciona a la clasificación anterior las siguientes categorías: (83)

- Sobrepeso grado I: IMC 25 -26 Kg/m^2
- Sobrepeso grado II (pre-obesidad): IMC 27 -29 Kg/m^2

- Obesidad grado IV (Súper obesidad) con IMC ≥ 50 Kg/m^2

La Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica (ASBS) incluye una categoría superior, la correspondiente a IMC ≥ 60 Kg/m² como "Súper superobesidad". (83)

2.2.5. Tratamiento de la Obesidad

El tratamiento de la obesidad es difícil y los resultados a largo plazo escasos. A ello contribuyen diversos motivos relacionados con la complejidad y cronicidad del tratamiento y la necesidad de cambios permanentes en los hábitos de vida. También contribuyen la falta de formación del personal sanitario y la desinformación y las falsas esperanzas de los pacientes así como su autoestima. Para mejorar esta situación es necesario considerar a la obesidad como una enfermedad, tener la intención de tratar, prescribir diferentes formas de medidas terapéuticas, establecer objetivos terapéuticos razonables y seguimientos adecuados según el grado de obesidad y el riesgo de salud. (84). De acuerdo a ello el tratamiento se clasifica en:

1) Tratamiento médico
2) Tratamiento quirúrgico.

1) **Tratamiento Médico:** Los aspectos a considerar son los siguientes:

a).- Dieta Saludable: debe individualizarse según la encuesta nutricional del paciente intentando reducir unas 500-1000 Kcal/d, siendo una forma práctica la restricción del componente graso de la dieta.

b).- Actividad Física: debe ser de intensidad moderada (50-80% de la FC máxima teórica), con una frecuencia de 3-7 días por semana y una duración de 30-60 min, es poco eficaz por si sola en la reducción de peso, pero reduce el perímetro de la cintura, y es eficaz en mantener la pérdida conseguida.

c).- Cambio de conducta: incluye estrategias para mejorar el cumplimiento de la dieta y la actividad física, comprensión del problema del paciente, información sobre la obesidad crónica y la intención de tratar, información sobre el proceso, los objetivos y las medidas, control del estímulo y del stress.

d).- Tratamiento Farmacológico: puede estar indicado en pacientes con IMC >27 Kg/m² ó de 30 Kg/m² con comorbilidades asociadas. La respuesta al tratamiento es variable de un individuo a otro y difícil de predecir, la pérdida de peso atribuible al fármaco es en un alto número de casos menor al 5 %. La falta de respuesta en el primer mes es un predictor de ausencia de respuesta posterior. Entre los fármacos usados están el Orlistat y la Sibutramina.

El Orlistat bloquea la Lipasa gástrica y pancreática reduciendo la absorción de grasa alimentaria. El Orlistat en dosis de 120 mg tres veces al día llega a disminuir la absorción de las grasas hasta en un 30%. La reducción en el peso puede llegar hasta un 10% durante el primer año de tratamiento, y se mantiene hasta por 4 años con tratamiento continuo. Entre otros beneficios del Orlistat está la reducción en el

colesterol LDL en un 6%, y la disminución en la hemoglobina glicosilada de un 0,5% en pacientes diabéticos tipo 2. Además, tiene efectos deseables sobre la presión arterial, con una disminución de 5 mm Hg en la presión arterial sistólica y de 2 mm Hg en la presión arterial diastólica, lo cual se traduce en una disminución de los eventos cardiovasculares en 10 – 20%. Los efectos adversos más frecuentes son en la esfera gastrointestinal destacando la esteatorrea, especialmente cuando la dieta aporta más de 30% de grasas (85).

Mientras que la Sibutramina es un inhibidor selectivo a nivel central de la re captación de serotonina. Promueve la reducción de peso dosis dependiente por disminución del apetito e inducción de saciedad precoz (84). En dosis de 15 mg diarios, a largo plazo la Sibutramina produce una pérdida de peso del 5%; además, se ha observado un efecto importante al evitar la recuperación del peso perdido cuando se utilizan, dosis bajas por largo plazo. Generalmente, se espera una reducción de 2 Kg durante el primer mes de tratamiento. Otros efectos beneficiosos de este medicamento son el aumento del HDL en un 4% y una disminución de la hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos obesos del 0,5% (84). Sin embargo, en la actualidad, no se promueve su uso debido a los efectos secundarios que se han documentado que produce sobre la esfera cardiovascular.

Limitaciones del tratamiento médico

El tratamiento médico de la Obesidad puede ser efectivo a corto y medio plazo, siempre que el planteamiento terapéutico empleado (diferentes modalidades de dietas hipocalóricas junto a un tratamiento farmacológico, modificación de conducta y ejercicio físico continuado) se instaure bajo la supervisión de un equipo multidisciplinario especializado en este tipo de tratamientos. El objetivo de la mayoría de estas aproximaciones será mejorar las comorbilidades asociadas a la Obesidad Mórbida (OM) y/o actuar ante la necesidad de perder peso en un corto período, o bien por la imposibilidad de realizar una cirugía bariátrica.

Lamentablemente, en nuestro ámbito, mantener la pérdida de peso a largo plazo en estos sujetos suele ser una anécdota; en espera de potenciales tratamientos farmacológicos futuros, por ahora sólo la cirugía Bariátrica puede brindar una respuesta efectiva a largo plazo en la mayoría de los pacientes con OM (83).

3) **Tratamiento Quirúrgico:** La cirugía bariátrica está indicada en IMC >40 Kg/m2 o IMC 35-40 Kg/m2 con comorbilidad asociada. Dado el incremento progresivo de la obesidad grave, junto con la mejoría en los procedimientos quirúrgicos, la mayor demanda de los pacientes y la mayor sensibilidad de los médicos conlleva a que el número de pacientes con este tipo de cirugía se haya incrementado en forma marcada. La cirugía bariátrica permite la reducción de peso a través de

procesos restrictivos (gastroplastia vertical anillada), de mala- absorción (bypass biliopancreático), o mixtos (bypass-gástricos). Pero la mayor pérdida de peso es alcanzada principalmente por procedimientos malabsortivas ó mixtos. Sin embargo estos procedimientos también condicionan complicaciones que es necesario prevenir, evaluar y tratar (83).

Indicaciones de la Cirugía

Los criterios iniciales para establecer una indicación quirúrgica del tratamiento de la obesidad fueron tradicionalmente establecidos cuando el peso excedía 45 kg o el 100% del peso ideal. A partir de 1991, un comité de expertos del Instituto Nacional de Salud (NIH) americano considero que un paciente con obesidad debería ser candidato a cirugía bariátrica cuando el IMC fuese ≥ 40 kg/m2 o ≥ 35 kg/m2, que coexistieran con problemas médicos serios (83). Además de estas condiciones mínimas, el consenso considera, al igual que han establecido otras sociedades científicas, que los pacientes deben reunir una serie de requisitos adicionales que garanticen el éxito a largo plazo de la cirugía. En la Tabla 1 se muestran los criterios de selección que los pacientes con obesidad mórbida debieran cumplir en primera instancia para ser candidatos a una cirugía bariátrica.

Existen no obstante, situaciones que en razón de su beneficio-riesgo se deben plantear individualmente en el contexto del equipo multidisciplinario, como sería por

ejemplo el tratamiento de la obesidad mórbida en adolescentes o aquellos otros casos que superen el límite máximo de edad. El paciente y/o sus familiares de ser sometido son considerados técnicas de cirugía mayor y de alto riesgo, entre otros motivos por las comorbilidades que la enfermedad misma conlleva (83).

La mortalidad de la cirugía bariátrica es del 1-2% y la morbilidad quirúrgica se encuentra alrededor del 10%. También deben conocer que se trata de una cirugía funcional que altera la anatomía del aparato digestivo, produciendo, en algunos casos, grados variables de malabsorción intestinal y que, en ocasiones, no son técnicas reversibles. El paciente debe entender que aunque los beneficios estéticos son importantes, no son el objetivo último de la cirugía (86).

Tabla 1. **Criterios de selección de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida**

- Edad: 18-55 años.
- IMC: ≥ 40 kg/m2 o ≥ 35 kg/m2 con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal.
- Que la obesidad mórbida esté establecida al menos 5 años.
- Fracasos continuados a tratamientos conservadores debidamente supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad mórbida.
- Estabilidad psicológica:
    - Ausencia de abuso de alcohol o drogas.

- Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa).

- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados.
- Comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal.
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía.
- Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita).
- Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año pos cirugía (86).

En el caso específico del bypass gástrico el documento del consenso de cirugia bariátrica SEEDO- SECO 2004 sugiere el uso de esta técnica quirúrgica en pacientes con IMC 40-59 kg/m², no "picoteadores." (86).

Objetivos de la cirugía bariátrica

El objetivo del tratamiento quirúrgico es mejorar las comorbilidades y calidad de vida, mediante la reducción del exceso de peso y su mantenimiento a largo plazo.

Las enfermedades asociadas a la obesidad, las potenciales complicaciones derivadas de la cirugía y las alteraciones nutricionales que puede acarrear este tipo de

tratamiento necesitan de la participación de diferentes profesionales que, de manera coordinada, sean corresponsables del seguimiento y tratamiento de los pacientes (86).

Globalmente, la cirugía bariátrica tiene como objetivo corregir o controlar la patología asociada a la obesidad mórbida y mejorar la calidad de vida del paciente, a través de una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo y con un mínimo número de complicaciones. Más en concreto, pueden definirse una serie de características de la técnica ideal:

- Segura, es decir, con una morbilidad menor del 10% y mortalidad inferior a 1%.
- Útil para al menos el 75% de los pacientes, que deben cumplir los denominados criterios de éxito, a saber: mantener una pérdida del sobrepeso (o del exceso de masa corporal) superior al 50% y alcanzar un IMC inferior a 35 kg/m2.
- Duradera, es decir, que el beneficio obtenido persista al menos 5 años o, mejor, durante un periodo de seguimiento ilimitado.
- Reproducible por la mayoría de los cirujanos y, preferentemente, con fácil curva de aprendizaje.
- Con escasas consecuencias que limiten la calidad de vida, en particular intolerancias alimenticias, vómitos o diarreas.
- Con pocos efectos secundarios, tales como deficiencias nutricionales de proteínas, vitaminas y/o minerales.
- Con escasas complicaciones a largo plazo, de tal modo que el índice de re intervenciones al ano no supere el 2%.

- Reversible, si no anatómicamente, si desde el punto de vista funcional. En cierto modo, la técnica ideal apenas obligaría exigir la colaboración por parte del paciente; es decir, su eficacia a largo plazo debería ser independiente de este. Pedir al paciente que controle la ingesta de por vida, haga ejercicio diariamente, tome suplementos orales y/o parenterales a largo plazo y mantenga el seguimiento una vez estabilizada la pérdida de peso son, sin embargo, requisitos adicionales *sine qua non* para garantizar el éxito de la cirugía actual (86).

Clasificación de las técnicas quirúrgicas en cirugía bariátrica (87)

1. Técnicas restrictivas puras

- Gastroplastia vertical anillada o bandeada
- Banda gástrica (ajustable o no)

2. Técnicas mixtas (restrictivas-malabsortivas)

- By-pass gástrico
- Derivación bilio-pancreática (Scopinaro)
- Cruce duodenal

3. Técnicas malabsortivas puras*

- By-pass yeyuno cólico
- By-pass yeyuno ileal

*Abandonadas en la actualidad

1. **Técnicas restrictivas:** Tienen por objetivo limitar la ingestión de alimentos mediante la reducción de la cavidad gástrica a menos de 30 ml y limitando la

salida hacia el resto del estómago mediante la colocación de una banda o anillo que deja una luz o estoma de aproximadamente 10-12 mm de diámetro. Existen dos técnicas básicas:

Gastroplastia vertical anillada o bandeada**:** Consiste en obtener un estómago confeccionando un reservorio proximal verticalizado, paralelo a pequeña curvatura, pocos centímetros por debajo del cardias, aislado del resto de la cavidad gástrica mediante suturas mecánicas y con un canal de drenaje estrecho que limita el paso de los alimentos mediante la colocación de una banda de polipropileno.

- **Ventajas**: técnica con un bajo riesgo quirúrgico, mínimo efecto sobre la digestión y absorción alimentaria, por lo que las deficiencias nutricionales son escasas.
- **Inconvenientes**: es una intervención fácil de "sabotear" en los sujetos adictos a los "dulces" (refrescos, bollos, chocolates, helados) o que no se ajustan a las recomendaciones alimentarias que esta técnica requiere: abuso en el consumo de mayonesa, salsas, frutos secos, etc. En segundo lugar, la inadecuada adaptación progresiva a la dieta, necesaria en este tipo de cirugías (cantidades, consistencia, masticación correcta, etc.), puede provocar la aparición de vómitos frecuentes, lo que

produce mala calidad de vida y tendencia a realizar una alimentación errática.

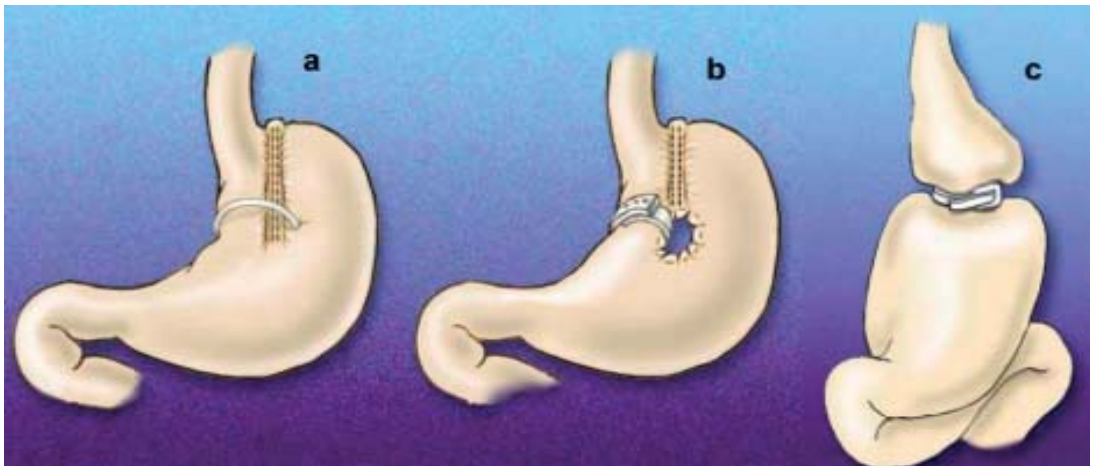
- **Complicaciones:** las principales complicaciones descritas son la recanalización de la línea de grapado, la estenosis del estoma a nivel de la anilla y las inclusiones de la misma (86).

Banda Gástrica Ajustable**:** Otra forma de limitar la ingesta alimentaria consiste en colocar un anillo que constriña completamente el estómago alrededor del fundus, creando un efecto de "reloj de arena". Así se crea un pequeño reservorio gástrico y un estoma calibrado en un solo paso, evitando de esta manera, la partición o división gástrica y sus posibles complicaciones. El estómago no se abre ni se corta ni se grapa, no existen anastomosis y no se modifica la absorción natural de los alimentos.

- **Ventajas**: el tiempo operatorio medio es de 90 minutos, el paciente generalmente requiere escasa analgesia e inicia la deambulación a las pocas horas de la intervención, egreso al día siguiente en el 95% de los casos. La posibilidad de modificar la salida a través del estoma, mediante la manipulación del reservorio, permite que se adapte sucesivamente a las necesidades de cada paciente, aumentando la sensación de plenitud o disminuyendo la presión para evitar intolerancias alimentarias y vómitos

- **Inconvenientes:** los mismos inconvenientes que la gastroplastia vertical anillada, pero además se debe incluir aquí la posibilidad por parte del paciente de manipular el reservorio para modificar la salida del estoma a voluntad.
- **Complicaciones**: el bandaje gástrico ajustable presenta principalmente cuatro complicaciones: la dilatación o herniación gástrica por encima de la banda, la erosión o inclusión intragastrica de la misma, los problemas del reservorio y sus conexiones y los trastornos motores esofágicos (86).

Figura 1. Esquemas gráficos de las modalidades de técnicas bariátricas restrictivas



a) Gastroplastia vertical anillada; b) Gastroplastia vertical bandeada (Mason); c) Bandaje gástrico. De: American Society for Bariatric Surgery.

2. Técnica Mixta

Estas técnicas pretenden aunar los beneficios de las técnicas restrictivas, añadiendo los aspectos positivos de las malabsortivas.

Bypass Gástrico: El *bypass* gástrico (BG) comprende en su configuración estándar un pequeño reservorio gástrico separado del resto del estómago, anastomosado al yeyuno mediante un montaje en Y de Roux con brazos de longitudes variables. El reservorio gástrico es pequeño, de 15 a 30 cc de capacidad, tubular y vertical en la mayoría de los casos y a expensas de la curvatura menor. El *bypass* gástrico puede llevarse a cabo con seguridad tanto por vía abierta como laparoscópica, siempre que se respeten los principios citados y en función de la experiencia del equipo quirúrgico.

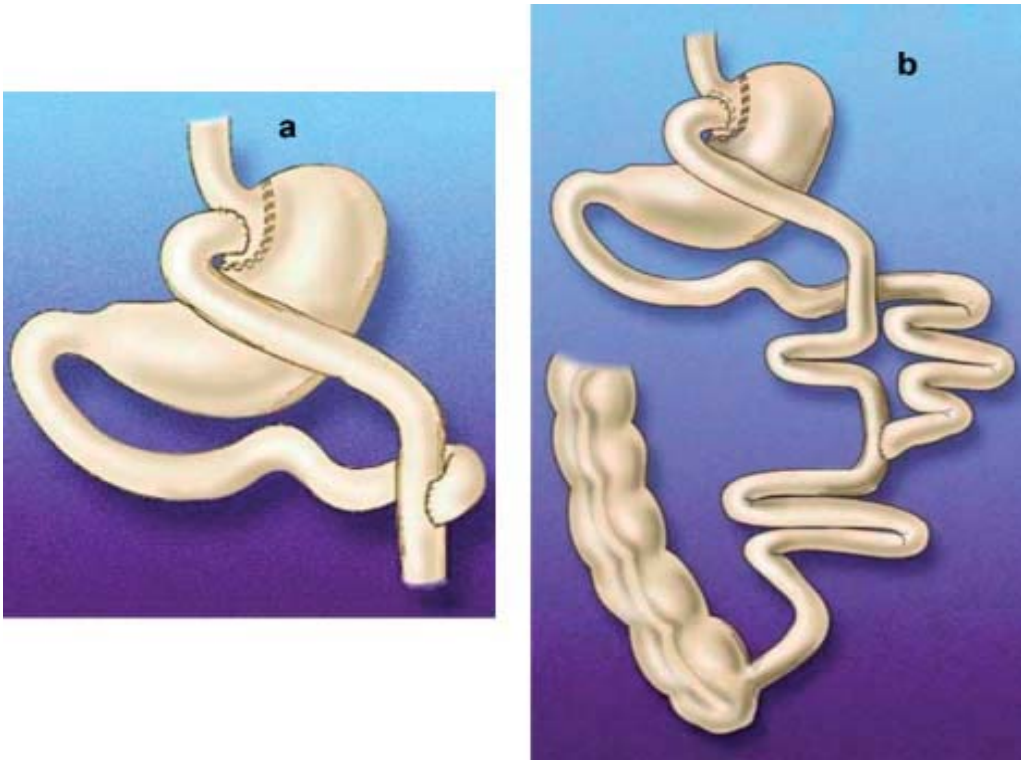
- **Ventajas**: el *bypass* gástrico consigue una perdida adecuada de peso, mantenida en el tiempo, mejorando significativamente la comorbilidad y la calidad de vida, con una tasa de complicaciones aceptable. Además, el BG minimiza los vómitos a largo plazo, el riesgo de fistulización gastro-gástrica y la tendencia de los pacientes a hacerse golosos. Aún más, los pacientes mantienen una saciedad precoz a largo plazo, en general tienen menos apetito y, gracias al efecto dumping, más de la mitad se sienten menos atraídos por los dulces.
- **Inconvenientes:** se observa una cierta falta de estandarización en las medidas de los brazos de la Y de Roux entre los diferentes equipos que practican habitualmente el *bypass* gástrico, de modo que ambas asas

pueden sumar desde menos de 100 cm hasta casi 300 cm, con o sin variación según el IMC y dejando más larga la biliopancreático (con mayor malabsorción, déficit y mayor pérdida de peso) o la alimentaria (mayor mal digestión, menos complicaciones metabólico-nutricionales y menor pérdida de peso total).

- **Complicaciones:** las principales causas responsables de la mortalidad postoperatoria en la cirugía Bariátrica en general, y tras el *bypass* gástrico en particular, son el trombo embolismo pulmonar, que afecta al 0,5-2% de los pacientes intervenidos a pesar del uso rutinario de medidas profilácticas, y las dehiscencias de sutura, en torno al 0,5-1,5% en cirugía abierta (51) y 2-5% en laparoscopia, probablemente en relación con experiencias iniciales, diferencia que no se confirma en el ensayo prospectivo y aleatorizado de Nguyen (86).

El bypass gástrico es una técnica indicada en el tratamiento quirúrgico de los enfermos obesos mórbidos siempre que se adapte la longitud de las asas de la Y de Roux al grado de obesidad, es decir, que se utilice un bypass corto hasta IMC de 45-50 y largo en el súper obeso o, mejor, con IMC entre 45 y 60 kg/m2. Dadas las limitaciones del bypass en el súper obeso, no se recomienda esta técnica a partir de 55-60 kg/m2, donde debe predominar el componente malabsortivo, y por tanto, debe utilizarse un bypass distal (asa común de 50 a 100 cm) o una derivación biliopancreático (DBP) (86).

Figura 2. Esquemas de cirugía de bypass gastrointestinal.



a) Asa de Y de Roux corta; b) Asa de Y-Roux larga (bypass gástrico distal).
De: American Society for Bariatric Surgery.

Derivación biliopancreática De Scopinaro y el Cruce duodenal de Hess-Marceu-Baltasar: La técnica de Scopinaro realiza la restricción mediante una gastrectomía clásica dejando un reservorio gástrico de unos 200 cc. Añade una colecistectomía ante el riesgo de desarrollar litiasis biliar. Larrad deja un reservorio más pequeño, sólo el fundus gástrico, obtenido mediante una gastrectomía 4/5 subcardial. En la derivación biliopancreática con cruce duodenal, se construye en reservorio gástrico mediante una gastrectomía longitudinal siguiendo la curvatura menor (gastrectomía

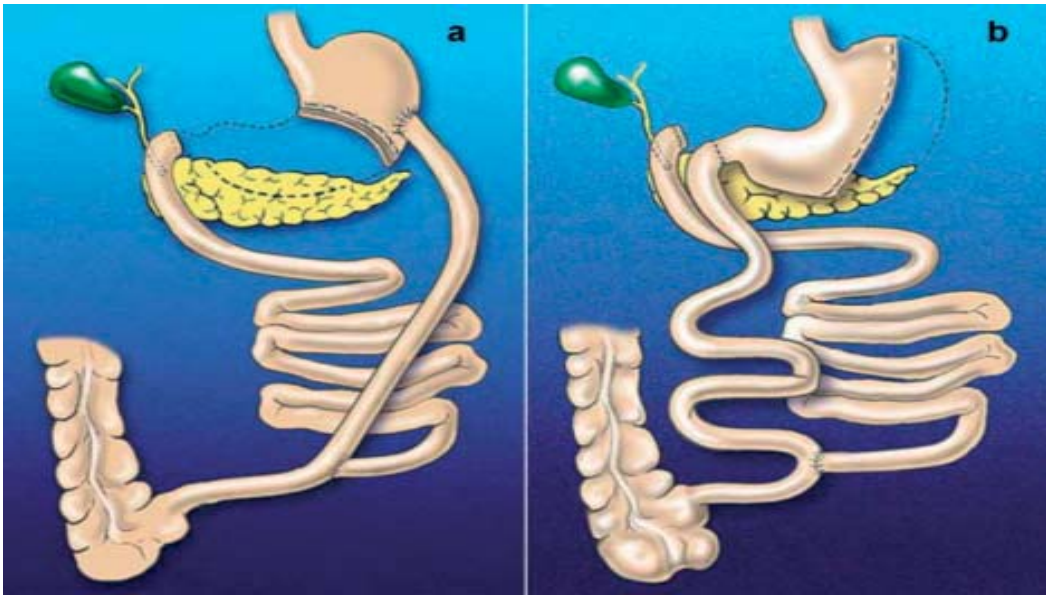
en “manga mayor” de 250 ml de volumen) con preservación del píloro y el segmento duodenal en continuidad.

En la reconstrucción del tránsito gastrointestinal en Y de Roux. Scopinaro ha descrito dos montajes fundamentales: el denominado “mitad-mitad” (halfhalf), en el cual secciona el intestino hacia la mitad del mismo (asa alimentaria y biliopancreática de unos 250 cm cada una) dejando aproximadamente el 60% del estómago, y el denominado “ad hoc stomach”, en el que el remanente gástrico es ajustado a las características alimentarias y peso de los pacientes (200-500 cc) así como el canal alimentario que oscila entre 200 y 300 cm. (86) El cruce duodenal restablece el tránsito mediante una anastomosis del duodeno con el intestino delgado creando el canal alimentario mediante una anastomosis duodeno-ileal de 200 cm de longitud y realizando la ileo-ileostomía (canal común) a 100 cm de la válvula ileocecal.

- **Ventajas**: técnica útil en pacientes con IMC > 45 kg/m2, que no precisan realizar grandes restricciones alimentarias. En general, buena calidad de vida. La experiencia a largo plazo (10 años) indica que es la cirugía que permite mantener el peso perdido con mayor durabilidad, respecto a otras técnicas**.**
- **Inconvenientes**: algunos pacientes desarrollan diarreas, habitualmente limitadas en el tiempo, pero que no están desprovistas, en ocasiones, de problemas peri anales secundarios. Hay que llevar una vigilancia estrecha de las complicaciones nutricionales derivadas de la malabsorción (86).

- **Complicaciones:** de acuerdo con Scopinaro, las complicaciones del *bypass* biliopancreático pueden dividirse en inespecíficas, específicas y menores. Entre las inespecíficas una mortalidad menor del 1%, infección de la herida (1%), eventraciones mayores de 3 cm (10%) y obstrucciones intestinales por síndrome adherencial (1%). Entre las complicaciones específicas destacan la anemia, la ulcera de boca anastomotica, la desmineralización ósea, las complicaciones neurológicas y la malnutrición proteica y entre las menores las hemorroides (4,3%), fisuras perianales (1,9%) y abscesos perianales (0,5%) (86).

Figura 3. Esquema de técnicas bariátricas de derivación biliopancreática.



a) Derivación biliopancreática de Scopinaro; b) Cruce duodenal De: American Society for Bariatric Surgery.

En la evaluación de los resultados de la cirugia bariátrica a mediano y largo plazo se analizan los siguientes aspectos: Evolución del peso, evaluación de las comorbilidades, complicaciones de la cirugía, calidad de vida, y hábitos alimentarios. Hasta hace pocos años la variable más empleada para la evaluación del éxito ò fracaso quirúrgico era el porcentaje de sobre peso perdido (PSP): [(peso inicial-peso actual)/peso inicial] x 100. Sin embargo, como la variación de la masa corporal total depende también de la talla, cada vez más se utiliza el porcentaje de exceso de IMC perdido: [(IMC inicial-IMC actual/IMC inicial-25) x 100], estableciendo como referencia un IMC de 25 kg/m² (88). Inicialmente se considera un éxito de la cirugía cuando los pacientes han perdido el 50% del PSP, aunque algunos autores consideran que es indispensable que a estos datos se asocie siempre la circunstancia de que el IMC sea, en cualquier caso, inferior a 35 kg/m2, definiendo como un resultado excelente: PSP > 75% e IMC < 30 kg/m2, un resultado positivo: PSP 50-75% e IMC 30-35 kg/m2 y un resultado negativo: PSP < 50% e IMC > 35 kg/m² (88).

Deficiencias nutricionales tras la cirugía bariátrica.

Se ha demostrado a través de diversos estudios que los pacientes presentan un mayor riesgo de padecer alteraciones nutricionales tras la cirugía bariátrica y a la vez existen factores que pueden precipitar deficiencias que son importantes conocer para poder prevenirlas, de igual forma hay que resaltar que ciertos pacientes también tienen riesgo de alteraciones nutricionales por el hecho de tener previamente una

desviación del comportamiento alimentario que ha pasado desapercibida. En relación a la deficiencia de calcio y vitamina D, algunos estudios como los de Halverson et al (1988); Ott et al (1992); demostraron disminución de los niveles séricos tras cirugía bariátrica, de igual forma evidenciaron disminución de la masa ósea, adjudicando esta afectación ósea a:

a) disminución de la ingesta de calcio y vitamina D,
b) disminución de la absorción de calcio por exclusión del duodeno,
c) malabsorción de vitamina D por una defectuosa mezcla del bolo alimenticio con las secreciones biliares y pancreáticas,
d) reducción del tejido adiposo y pérdida de peso.

Para prevenir la pérdida de masa ósea se recomienda monitorizar periódicamente los niveles séricos de calcio, fósforo, vitamina D, PTH y fosfatasas alcalinas. Se recomienda también la toma de suplementos conteniendo 1.200 mg de calcio al día. El citrato de calcio con vitamina D es la preparación idónea para los pacientes con *bypass* gástrico o técnicas malabsortivas (86).

El consenso SEEDO considera que la administración de calcio y vitamina D debe realizarse de manera profiláctica y universal en estos casos, porque cuando las alteraciones óseas se hacen clínicamente evidentes (Osteopenia, Hiperparatiroidismo secundario) es más difícil revertir esta situación.

2.2.6 Vitamina D

Origen y metabolismo de la Vitamina D

El origen de la vitamina D se remonta aproximadamente a 500 o 750 millones de años atrás. Posiblemente se generó del plancton de las plantas y fue transferida a lo largo de la cadena de los alimentos de origen animal a los peces marinos, donde se almacenó y concentró; por ello la importancia de los peces ricos en aceite, como el aceite de hígado de bacalao, fuente de la vitamina D. La importancia fisiológica de muchos de estos peces no fue reconocida sino hasta cuando el hombre adquiere la bipedestación y se inicia la génesis del desarrollo esquelético. La principal función fisiológica de la vitamina D en todos ellos consiste en mantener las concentraciones séricas de fósforo y calcio en los niveles adecuados para poder llevar a cabo los procesos celulares, las funciones neuromusculares y la osificación del hueso. La vitamina D logra este objetivo al aumentar la eficiencia del intestino delgado para absorber calcio y fósforo de la dieta y al movilizar las reservas de calcio y fósforo del hueso (89). Al parecer, durante la evolución del ser humano, el hombre de origen africano requería menor cantidad de luz solar para su homeostasis y mínimos sustratos en los ambientes tropicales. Durante una exposición excesiva a la luz solar y a las radiaciones ultravioletas, la previtamina D es fotoisomerizada a isómeros biológicamente inertes.

Durante la Edad del Hielo, en este ambiente, la piel blanca se adaptó mejor a la producción de la vitamina D, dada la diferencia en los climas fríos como en el polo norte y sur, con días de menos sol, días cortos y con luz de día, que la piel oscura o negra que tiene cierta propensión a sintetizar menos o a almacenar más vitamina D. Estas condiciones climáticas, a través de la ontogenia y filogenia del concepto y evolución de la vitamina D, condicionó en ciertas razas la capacidad de producir y almacenar vitamina D, o en su defecto, en las diferentes evoluciones genéticas, fue originando el raquitismo y la osteomalacia. A pesar de la descripción anecdótica de casos de raquitismo en Grecia y Roma, la enfermedad empezó a aparecer y a describirse sólo hasta el siglo XVII (89).

La importancia de la Vitamina D en la homeostasis cálcica y metabolismo óseo es ampliamente conocida. La función principal de la vitamina D es mantener la concentración de calcio iónico dentro de límites normales en el líquido extracelular. Para cumplir este papel, la vitamina D estimula la absorción intestinal de calcio y promueve la formación de osteoclastos maduros, los cuales movilizarán calcio desde el hueso al extracelular en la fase de resorción ósea del remodelamiento óseo. Estas acciones son ejercidas principalmente por el 1,25(OH) D2 o calcitriol, cuya síntesis ocurre mayoritariamente a nivel renal a partir del 25(OH) D3 o calcidiol, metabolito hepático derivado de precursores cutáneos (colecalciferol o D3) y nutricionales (ergocalciferol o D2) (90).

El 1,25(OH) D2 actúa a nivel celular activando el receptor nuclear de la Vitamina D o RVD y cuya afinidad por 1,25(OH) D2 es 1.000 veces mayor que para 25(OH) D3. El RVD es miembro de una súper familia de receptores nucleares, la cual también incluye el receptor para hormonas tiroideas, glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, ácido retinoico y receptores activadores de la producción de peroxisomas (PPAR). La secuencia exacta por la cual el 1,25(OH) D2 interactúa con su receptor y causa activación en la transcripción de genes específicos cuyos productos están involucrados en respuestas biológicas causadas por vitamina D, no está aclarada totalmente. Sin embargo, se sabe que el RVD tiene mayor actividad transcripcional al formar un complejo heterodimérico con el receptor del ácido retinoico (RXR); y este complejo (RVD_RXR) es el que interacciona con elementos de repuesta específica para vitamina D (89,90).

Existe evidencia para las acciones clásicas de que la respuesta mediada por 1,25(OH) D2 puede variar dependiendo de estos polimorfismos en el RVD. En adultos sanos el estatus o depósito corporal total de vitamina D depende principalmente de la síntesis cutánea de colecalciferol o D3 y de la ingesta dietética de la vitamina. La importancia relativa de ambos factores varía según la edad y la residencia geográfica del individuo, pero una reducción en cualquiera de estas dos fuentes puede llevar a un estatus anormal. La síntesis cutánea de D3 es estimulada por la radiación ultravioleta en el espectro de 290 a 315 nm, transformándose el 50%

de pro vitamina D3 a D3 en las dos horas siguientes de iniciada la exposición ultravioleta (90,91).

La eficiencia de este proceso varía ampliamente, dependiendo principalmente de la edad del individuo y la latitud en que éste resida. Holick et al (90), han demostrado, por ejemplo, que a igual exposición solar sujetos de edades entre 62 a 80 años producen menos del 30% de D3 que adultos jóvenes de 22 a 30 años, lo cual se explicaría por una disminución relacionada con la edad en la cantidad de pro-vitamina D3. Por lo anterior, para cualquier población, a mayor edad se observan valores menores de. Vitamina D.

El segundo determinante del estatus de la vitamina D es la ingesta dietética de ésta. Los únicos alimentos que contienen naturalmente cantidades significativas de vitamina D son los pescados grasos, hígado de pollo y, en menor grado, huevos, mientras el contenido de en la leche y derivados o carnes es bajo. Dado el bajo contenido natural de vitamina D en los alimentos habituales, la ingesta de ella ha sido encontrada repetidamente muy inferior a lo recomendado a nivel global (89-91).

Existe consenso en la literatura en utilizar la medición del 25(OH)D3 en suero como índice del estatus o depósito corporal total de vitamina D , dado que el 25(OH)D3 es el metabolito más abundante de la vitamina D en el suero y que tiene además una vida media prolongada (semanas). La mayoría de los autores propone en

la actualidad que el nivel óptimo del 25(OH) D3, en términos de una adecuada salud ósea, está alrededor de 30 ng/ml. El fundamento para ello proviene de distintos estudios y meta análisis que muestran que entre 28-32 ng/ ml de 25(OH) D3 se obtiene el máximo de estímulo en la absorción intestinal de calcio, prevención del Hiperparatiroidismo secundario, mejoría del equilibrio y fuerza muscular y de eficacia anti fractura (91). En consonancia, la nomenclatura actual se proponen las siguientes categorías: niveles adecuados de 25(OH) D3 > 30ng/ml; para los niveles inadecuados, < 30 ng/ml; se subdividen en deficiencia, 25(OH) D3 < 20 ng/ ml e insuficiencia entre 21-30 ng/ml. (91)

Propiedades físico-químicas de la vitamina D

La vitamina D se presenta bajo el aspecto de un polvo cristalino blanco amarillento. Es fácilmente soluble en éter y cloroformo, ligeramente soluble en aceites y grasas e insoluble en agua. La vitamina D es sensible a la luz, al oxígeno y a los ácidos, degradándose rápidamente. Es una vitamina liposoluble y relativamente termo sensible, ya que en forma cristalizada es bastante estable al calor pero, por el contrario, en solución oleosa se isomeriza (92).

Almacenamiento, transporte, difusión y eliminación de la Vitamina D.

Al contrario que las otras vitaminas liposolubles, la vitamina D no se

almacena a nivel del hígado salvo en los pescados magros. Los principales lugares de almacenamiento son: el tejido adiposo (bajo la forma de vitamina D) y los músculos (bajo la forma de 25-OHD3) (93). La vitamina D3 y sus metabolitos son moléculas lipofílicas y por su baja solubilidad en el medio acuoso del plasma necesitan ser transportados unidos a proteínas plasmáticas, concretamente a la DBP (85%) y a la albúmina (15%). La proteína DBP circula a concentraciones 20 veces superior a la de los metabolitos de la vitamina D. En condiciones fisiológicas casi toda la vitamina D circulante está unida a estas proteínas, lo que evita la intoxicación por dicha vitamina (93,94).

En relación al transporte de la 1,25(OH)2D3, hay que destacar que del calcitriol que circula en plasma, el 87% lo hace unido a la DBP, alrededor del 13% lo hace unido a la albúmina y sólo un 0,4%, aproximadamente, circula libre. La principal forma circulante es la 25-OHD3 ligada a la DBP (5-30 ng/ml). Los otros metabolitos se presentan en concentraciones mucho más bajas. Los niveles séricos de 25-OHD3 y 24,25(OH) 2D3 varían según la época del año. Estos son máximos al final del verano y mínimos al final del invierno, poniendo de manifiesto la relación exposición solar-síntesis endógena. Aunque la luz solar incrementa la concentración sérica de 25-OHD no influye sobre la tasa de 1,25(OH) 2D3, lo que sugiere la existencia de una regulación muy fina de la hidroxilación renal (94,95).

En el hígado la 25-OHD3 está conjugada con el ácido glucurónico, se excreta con la bilis y se reabsorbe después gracias al ciclo entero hepático .Tanto la vitamina D como la mayoría de sus metabolitos son eliminados vía fecal, existiendo numerosas vías de degradación, como la formación de derivados trihidroxilados. El calcitriol tiene una vida media en plasma de 4-5 horas, tras las cuales y en casos de normalidad, se estimula la 24OHasa iniciándose así la vía metabólica degradativa que conduce al ácido calcitrióico o 1, 24,25 vitamina D, hidrosoluble y que es así eliminado por orina y heces. (94,95)

Metabolitos de la vitamina D: calcidiol y calcitriol

El calcidiol tiene una ínfima capacidad para unirse a los receptores de vitamina D y, por tanto, para tener una respuesta biológica eficaz. Sin embargo, su medida indica el estado nutricional de vitamina D en el organismo (96). Entre otros muchos factores que posteriormente serán desarrollados, los valores de calcidiol se ven afectados por la exposición solar, la dieta y por múltiples procesos: digestivos (síndromes de malabsorción, enfermedad gastrointestinal, etc.), hepáticos, síndrome nefrótico, alcohol o determinada medicación.

El calcitriol es diez veces más activo que la vitamina D3 y ejerce sus acciones, principalmente en intestino y hueso, controlando el metabolismo fosfocálcico (97). Ya se ha indicado que los valores de calcitriol pueden estar regulados por el calcio,

magnesio, fósforo, PTH, e incluso existe una autorregulación por él mismo. Concretamente, la concentración de calcio del espacio extracelular produce una modulación de la síntesis del calcitriol. Así, un descenso del contenido de calcio provocaría la activación de la síntesis de la PTH, la cual activaría a la 1α-OH asa, provocando un aumento de la síntesis del calcitriol. Este aumento se reflejaría en la homeostasis del calcio: aumento de la absorción intestinal, resorción ósea y reabsorción renal de este ion, lo que conllevaría a un incremento del contenido de calcio en el espacio extracelular (95-98).

El principal efecto biológico del calcitriol es mantener los niveles séricos de calcio dentro de unos estrechos límites, lo cual es fundamental para salvaguardar la propia vida y que el calcitriol realiza aumentando la absorción intestinal de calcio y favoreciendo la formación de osteoclastos, quienes movilizan las reservas de calcio desde el esqueleto hacia la circulación (96). Como se ha comentado anteriormente, el calcitriol interviene regulando su propia síntesis mediante: -El control que ejerce sobre la PTH (principal agonista de la 1α-OH asa) y, un mecanismo de retro-alimentación que actúa como regulador negativo de su propia síntesis a nivel renal. La concentración de calcitriol sérico en mujeres jóvenes es mayor durante el estirón puberal (11-13 años de edad) que en la niñez o juventud. Existe una correlación positiva entre los niveles de calcitriol y la acumulación de masa ósea durante el crecimiento puberal, en respuesta, presumiblemente, a los altos requerimientos de calcio durante esta fase crítica del desarrollo del esqueleto (96-98).

Funciones biológicas de la Vitamina D

Las principales acciones biológicas de la vitamina D son sobre el sistema esquelético dirigidas a la regulación y absorción de calcio y fósforo en el intestino, sobre el remodelado óseo y en la regulación de síntesis de la Paratohormona, sin embargo, en la actualidad se ha demostrado su implicación en acciones extra esqueléticas como la proliferación y diferenciación celular.

1. Acción sobre el metabolismo fosfocálcico

Los órganos diana tradicionales de la vitamina D (intestino, hueso, riñón y glándulas paratiroideas) poseen receptores que, ocupados por el calcitriol, desencadenan señales que producen respuestas biológicas relacionadas con la absorción/reabsorción de calcio-fósforo y la resorción/formación del hueso. La función biológica más importante de la vitamina D sobre el hueso es su contribución a la movilización del calcio óseo en situaciones en las que el calcio dietético es insuficiente para mantener constantes los niveles séricos de calcio (93).

Otras hormonas del metabolismo fosfocálcico

Aparte de la vitamina D existen otras dos hormonas que intervienen en el metabolismo del calcio: la hormona paratiroidea o parathormona (PTH), secretada

por la paratiroides y con actividad hipercalcemiante, y la **c**alcitonina, secretada por la tiroides y con actividad hipocalcemiante. Ambas conjuntamente regulan el control homeostático del metabolismo fosfocálcico. En casos de hipocalcemia, se estimula la secreción de la PTH, lo que conlleva a su vez a la estimulación de la 1α-OHasa renal que cataliza la síntesis de la 1,25(OH) 2D3 (93).

El calcitriol aumenta la absorción intestinal del calcio y del fósforo y, en asociación con la PTH, moviliza el calcio óseo. Además, la PTH previene la pérdida renal de calcio, reabsorbiendo más del 98% del calcio filtrado Por otro lado, en casos de hipercalcemia, es la secreción de calcitonina la que es estimulada. Ésta frena la resorción ósea de calcio y estimula la excreción urinaria de calcio y fósforo. De este modo la acción conjugada de estas hormonas controla la homeostasis fosfocálcico (93).

2. <u>Acción sobre el Intestino</u>

El principal papel biológico del calcitriol sobre el intestino es mantener la homeostasis fosfocálcica, aumentando la eficiencia del intestino delgado para absorber el calcio y el fósforo dietético (99). Existe un mecanismo de acción precoz donde el calcitriol actúa modificando la estructura de la membrana de las células intestinales pero, el principal mecanismo, más tardío, es comparable al de las hormonas esteroideas y necesita la síntesis de la proteína transportadora: CaBP.

Además de la absorción de calcio dependiente de vitamina D a nivel intestinal, también existe un transporte pasivo del calcio por difusión celular. A diferencia de la absorción de calcio dependiente de vitamina D que tiene un máximo, la absorción de calcio independiente de vitamina D no se satura sino que depende del gradiente de calcio, es decir, de la ingesta de calcio. El 90% del calcio se absorbe en el intestino delgado (íleon, yeyuno y duodeno, respectivamente, 60%, 20% y 10%) mientras que el resto lo hace en el colon (8%) y en el estómago (2%) (99).

3. Acción sobre el Hueso

Las acciones de la vitamina D sobre el hueso (resorción y formación) son muy importantes, de hecho la vitamina D fue descrita inicialmente como un factor antirraquítico. El calcitriol es el que ejerce una acción predominante, pero también ejercen acciones importantes la 24,25-vitamina D e, incluso, el calcidiol. Aunque la vitamina D es habitualmente reconocida como factor determinante de la mineralización ósea, no hay evidencia de que el calcitriol participe directamente en este proceso. La 1,25(OH) 2D3 desencadena una mineralización ósea de forma indirecta por el aumento de la calcemia mientras la 24,25(OH) 2D3 parece actuar de forma directa sobre los osteoblastos (93). El calcitriol contribuye principalmente a la mineralización de la capa osteoide -matriz recientemente formada aun no calcificada, manteniendo la concentración extracelular de calcio y fosfato en los niveles

adecuados que conducen al depósito de la hidroxiapatita cálcica en la matriz ósea (99).

4. <u>Acción sobre las Glándulas paratiroideas</u>

Las principales células de las glándulas paratiroideas poseen receptores para el calcitriol (VDR y VDRm). Al unirse el calcitriol a estos receptores se disminuye la síntesis y secreción de la PTH por un mecanismo genómico (100). Desde un punto de vista global, la vitamina D es hipercalcemiante y la finalidad de sus diferentes acciones es la de mantener un **"**pool**"** fosfocálcico sérico adecuado y disponible para mantener la mineralización del hueso.

<u>Otras funciones</u>

El calcitriol a través de mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos, ejerce un importante papel sobre la proliferación y diferenciación celular, regulación de la función inmune, secreción hormonal y desarrollo fetal entre otras (95-100).

En otro orden de ideas, hay evidencia científica de la contribución del tratamiento farmacológico para la prevención de la Osteoporosis con el fin de evitar o disminuir el riesgo de fracturas. Hoy en día, cuando un creciente número de individuos celebran sus cincuenta o más años de edad, la inquietud sobre huesos quebradizos y fracturas asociadas al avance de su edad motiva una renovada atención

a la vitamina D. Los investigadores están aprendiendo más y más que la vitamina D es esencial para mantener una buena salud y evitar enfermedades, no sólo durante los años críticos del crecimiento durante la niñez sino durante toda la vida.

Investigaciones recientes muestran que la insuficiencia de vitamina D puede ser, en las palabras de un investigador, "una epidemia no reconocida" entre mujeres y hombres de edad madura y mayores. Además de afectar el desarrollo de los huesos, los científicos han encontrado que la vitamina D y el calcio pueden afectar a enfermedades tan distintas como el Cáncer del colon, Esclerosis múltiple, Síndrome de tensión premenstrual, Psoriasis, Hipertensión arterial y Depresión (101).

Fotobiología de la vitamina D

El 7-dehidrocolesterol por acción de las radiaciones solares ultravioleta (UVB), se transforma en la vitamina D3 o colecalciferol siendo, esta síntesis cutánea, la principal fuente de vitamina D en el ser humano que habita en países soleados. Las recomendaciones sobre la cantidad de exposición solar capaz de satisfacer las necesidades corporales de vitamina D son controvertidas y varían de un autor a otro.

La incidencia de las radiaciones UV sobre la piel humana tiene efectos positivos tales como la síntesis de la vitamina D3. Cualquier producto con protección solar (cremas fotoprotectoras) que interfiera con la penetración de las radiaciones solares UV en la piel, disminuirá la producción cutánea de vitamina D3. Es

importante conocer los dos principales factores que determinan la cantidad de vitamina D3 que puede producirse fotoquímicamente por la exposición solar: la cantidad de sustrato y las características de la luz -cantidad (intensidad) y calidad (longitud de onda apropiada)-. Además de estos, existen distintos factores que influyen en la síntesis endógena de la vitamina D como lo son: Factores ambientales y factores que dependen directamente del individuo (96, 100,102).

a) Factores ambientales: La cantidad de radiación solar que llega a la tierra depende de:

1. *La latitud:* En las zonas más cercanas al ecuador las radiaciones solares tienen mayor intensidad. Concretamente, a latitudes mayores de 40º-45º al norte o al sur del ecuador, disminuye la síntesis de vitamina D (99,102).
2. *La estación del año*: En otoño e invierno la cantidad de radiación solar que llega a la tierra es menor que en primavera y verano. En la parte norte de EEUU y Canadá, así como en el noroeste de Europa, la producción de vitamina D está prácticamente ausente durante el invierno, siendo de marzo a octubre el período de máxima fotoconversión (102).
3. *La hora del día*: Cuanto más alto está el sol (mediodía), más intensa es la radiación UV, ya que incide más verticalmente sobre la superficie de la tierra y ha de atravesar menor cantidad de atmósfera.

4. *La altitud*: Como en el caso anterior, a mayor altitud, menor cantidad de atmósfera debe atravesar la radiación; de manera que, por cada 1000 metros de altura, la radiación UV aumenta entre un 6% y un 8%.
5. *Las condiciones climatológicas*: Las nubes muy gruesas suelen disminuir la cantidad de radiación UV. Sin embargo, las nubes finas dejan pasar la mayoría de la radiación UV e incluso, en ocasiones, se produce un efecto contrario y la cantidad de radiación aumenta.
6. *La reflexión*: Cuando los rayos UV llegan a la superficie terrestre, parte son absorbidos y parte reflejados. La hierba y la arena reflejan menos de un 10%; sin embargo, la nieve puede reflejar hasta el 80% de la radiación que le llega.
7. *Otros:* La polución ambiental, la concentración de oxígeno en la atmósfera y estratosfera, etc., disminuyen la cantidad de radiación solar que llega a la población, comprometiéndose la síntesis endógena (102).

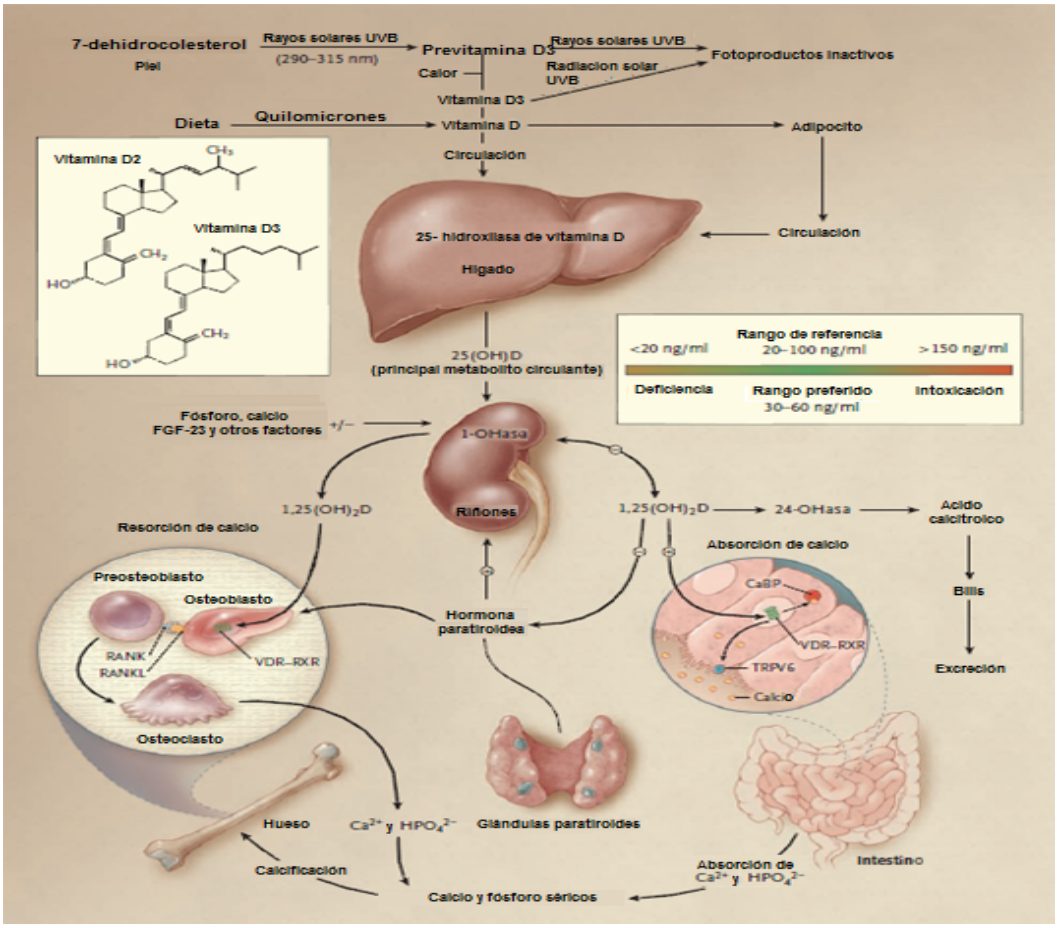
b) Factores que dependen directamente del individuo o de sus hábitos:

1. *Cantidad de 7-dehidrocolesterol (provitamina D3) en la piel*: En situaciones de nutrición adecuada suele haber una cantidad suficiente (25-50 μg/cm2) de 7-dehidrocolesterol
2. *Edad*: Con la edad (concretamente en los ancianos) se ve disminuida la cantidad de 7-dehidrocolesterol que hay en la dermis y, además, existe una menor exposición solar (limitaciones motoras, institucionalización, etc.), A

partir de los 50 años, la síntesis cutánea de vitamina D es un 50% menor que en los sujetos de 20 años, disminuyendo hasta el 25% en las personas mayores de 70 años (PEA).

3. *Pigmentación (cantidad de melanina) y queratinización de la piel:* La síntesis de vitamina D está regulada por dos procesos: la pigmentación y la queratinización del estrato córneo, el cual permite regular la cantidad de radiación UV que penetra desde la capa externa de la piel hasta el lugar de síntesis de vitamina D. La melanina cutánea compite con la provitamina D3 por los fotones de luz UV, limitando así la producción de vitamina D3 en la piel.
4. *Uso de cremas protectoras*: La mayoría de las cremas con protección solar combinan un foto protector químico (que absorbe los rayos UV) con un foto protector físico inorgánico, dando así un amplio espectro de protección.
5. *Ropa*: La ropa evita la fotosíntesis de la vitamina D3. A menor área corporal expuesta, menor síntesis de vitamina D3. La elección de la ropa, tanto el tipo de tejido como la cantidad, pude influir en los niveles séricos de vitamina D.
6. *Conducta en relación a la exposición solar*: En general, las personas de edad avanzada (PEA) no suelen exponerse mucho al sol, ya sea por decisión propia para evitar los posibles efectos perjudiciales del sol, en el caso de las PEA de vida independiente, o porque tengan limitadas las salidas al exterior, en el caso de las PEA que permanecen recluidas en instituciones (96,102).

Figura 4. Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, fosforo y hueso.



Niveles de Vitamina D: Deficiencia: <20ng/ml; Insuficiencia: 21-30ng/ml; Suficiencia: >30ng/ml

2.2.7. Determinaciones analíticas de la 25-OHD3

Existen diferentes métodos para la medición sérica de 25OHD que incluyen radioinmunoensayos (RIA), cromatografía líquida de alta performance (HPLC), cromatografía líquida-espectrometría de masa (LC-MS) y más recientemente, los

inmunoensayos automatizados. Si bien la LC-MS ha sido propuesta como el método "Gold standard" (103) es oneroso, laborioso y requiere personal especializado ampliamente experimentado, por lo cual no es accesible para la práctica diaria de los laboratorios clínicos (104). Existe una variabilidad importante en las mediciones de 25OHD realizadas por diferentes metodologías y por distintos laboratorios, lo que demuestra la necesidad imperiosa de contar con preparaciones de referencia adecuadas que permitan una apropiada estandarización de los ensayos (105).

La metodología empleada en cada estudio influye de manera notable en la medición de la 25-OHD3, pues existe una gran variabilidad entre los valores obtenidos por unos métodos y otros, e incluso con la misma metodología se han observado diferencias ínter laboratorio. Las variaciones ínter laboratorio en la medida sérica de la 25-OHD3 dificultan la comparación entre estudios de diferentes países. (106). Antes de su cuantificación es necesario hacer una extracción de los lípidos del suero, para quitar componentes que producen interferencias.

El extracto lipídico contiene lípidos, vitamina D y sus metabolitos 1 ,25(OH) 2D, 25(OH) D, 24,25(OH) 2D, 25,26(OH) 2D, 25(OH) D3-23,26-lactona. Todos ellos se unen a la proteína fijadora de vitamina D (DBP) con cierta afinidad, igual que lo hacen otros lípidos no relacionados con la vitamina D. La precisión de los métodos se puede mejorar haciendo una cromatografía del extracto lipídico con ácido silícico

o LH-20 Sephadex (101), para aislar la fracción que contiene el 25(OH) D previamente a su cuantificación por I-IPLC o análisis competitivos.

La determinación de 25(OH) D2 puede tener utilidad clínica en pacientes que toman preparados multivitamínicos que contienen vitamina D2. La hidroxilasa que actúa sobre el 25(OH) D en los microsomas hepáticos, no distingue entre las formas de vitamina D, y vitamina D3 como sustrato (106,107) por esto, ante concentraciones bajas de vitamina D3 en estos casos, se puede sospechar que la síntesis de vitamina D3 endógena es deficiente, y que el paciente depende de la dieta o de los suplementos vitamínicos para mantener los niveles de vitamina D suficientes, que garanticen una situación nutricional adecuada. En el laboratorio se dispone de métodos de HPLC de fase normal, que separan 25(OH) D2 y 25(OH) D3, para analizarlos independientemente, a través de un detector ultravioleta sensible acoplado al cromatógrafo (106,107). El límite de detección para estos ensayos oscila entre 2 y 5 ng, por lo que para la cuantificación de los dos metabolitos por separado, se necesita un volumen de muestra grande (2-5 mL de suero), sobre todo ante una sospecha de déficit de vitamina D.

El primer análisis para valoración de la concentración de 1 ,25(OH) 2D se realizó en 1974 (108), precisamente 3 años después de la identificación estructural del 1 ,25(OH) 2D, como un metabolito activo de la vitamina D3 (108). La clave para el desarrollo del mismo, fue el descubrimiento de una proteína (receptor del epitelio

intestinal de pollo, que presentaba afinidad alta y capacidad de unión baja, y que podía utilizarse como proteína ligadora específica en las técnicas de radioligandos. Los primeros ensayos necesitaban gran volumen de suero (20 mL) y 3 pasos de purificación cromatográfica previos al análisis. Recientemente se han mejorado los métodos, al disponer de trazadores con una actividad específica alta, y de cromatógrafos mejores para la purificación de las muestras, existiendo diferentes preparados comerciales para la valoración del 1 ,25(OH) 2D (108).

Los ensayos clásicos de análisis competitivos de proteínas ligadoras, utilizan como receptor la proteína aislada del intestino de pollos deficientes en vitamina D; esto supone una desventaja porque discrimina contra la unión al 1 ,25(OH) 2D, en favor del 1,25(OH) 2D3. De esta forma, como ambos metabolitos son biológicamente equipotentes, no pueden medirse con eficiencia comparable y hay una infravaloración de los niveles de 1 ,25(OH) 2D2. Este hecho puede tener alguna importancia cuando se determinan valores de1 25(OH) 2D en pacientes con suplementos nutricionales de vitamina D (108).

Estos problemas se han solucionado al disponer de receptores procedentes del timo de ternera, que ligan 1 ,25(OH) 2D2 y 1 ,25(OH) 2D3 con idéntica capacidad y afinidad. De esta forma, se pueden medir con mayor precisión los niveles de 1 ,25(OH) 2D de los extractos lipídicos de pequeñas cantidades de suero (0.5 a 1 mL), después de una purificación a través de un cartucho de polímeros de silicio (108).

El radioinmunoanálisis también se ha utilizado como método para medir la concentración de 1,25(OH) 2D, aunque tiene el inconveniente de que los anticuerpos fabricados frente a 1 ,25(OH) 2D3, presentan reacciones cruzadas con otros metabolitos de la vitamina D (108).

Por otra parte, Roche Diagnostic en el año 2008, introdujo un método electroquimioluminiscente automatizado, para la medición específica de la 25(OH) D3, que es la que permite dar a conocer el estado de disponibilidad de esta vitamina en el organismo, su método se basa en el uso de una proteína de fijación de la vitamina D (VDBP) como proteína que captura y se fija tanto a la 25-hidroxivitamina D3 como a la 25-hidroxivitamina D2. Al realizar comparación de este método utilizando muestras medidas con la (LC-MS) considerado Gold estándar se obtuvo una correlación de Pearson r = 0,89; de igual forma al realizar comparación de este método empleando muestras medidas por un inmunoensayo comercial de 25-hidroxivitamina D se obtuvo una correlación de Pearson de r = 0,80. Lo que demuestra su precisión y confiabilidad (109).

2.2.8. Deficiencias de vitamina D

Los términos “deficiencia” e “insuficiencia” se utilizan de modo habitual para designar la disminución del suministro de un nutriente esencial que conduce a una alteración de la función. “Deficiencia” se emplea cuando existe una enfermedad

clínica franca, y esta deficiencia junto a la del calcio produce enfermedad esquelética grave, el raquitismo en el niño y la osteomalacia en el adulto (110). El término "insuficiencia" se utiliza cuando no se llega a desarrollar una enfermedad franca, y la insuficiencia de vitamina D hace que el esqueleto permanezca en una situación de enfermedad "subclínica" (111). La deficiencia de vitamina D puede provocar, principalmente, raquitismo, osteomalacia y osteoporosis, distinguiéndose entre las tres en que esta última es una enfermedad multifactorial en la que además de la deficiencia de vitamina D influyen otros muchos factores genéticos, ambientales, etc (112).

Tabla 2. Definiciones de estatus de Vitamina D basada en los niveles de 25 (OH) D3 (113).

Estatus de la Vitamina D	**Niveles de 25 (OH) Vitamina D3**	**Asociación química y bioquímica**
Deficiencia Severa	0-10 ng/ml *	Raquitismo, Osteomalacia, hiperparatiroidismo severo, malabsorción de calcio.
Deficiencia	10-20 ng/ml	Paratohormona elevada, absorción calcio reducida, Densidad mineral ósea reducida.
Insuficiencia	21-29 ng/ml	Ligero aumento de Paratohormona.
Adecuado	30- 80 ng/ml	Ningún disturbio presente en las acciones dependientes de vitamina D
Tóxico	>150 ng/ml	Hipercalcemia.

*Para convertir ng/ml a nmol/l se debe multiplicar por 2,5.

Raquitismo y osteomalacia

La deficiencia de vitamina D produce raquitismo (del griego rhachitis) en los niños y osteomalacia (de osteo- y del griego malakía, blandura) en los adultos, es decir, cuando las epífisis se han cerrado y el crecimiento ha concluido; y constituyen un grave problema de salud en los países no soleados. Esta deficiencia severa de vitamina D <10 nmol/l, va acompañada de calcemia y fosfatemia normales o bajas, aumento de la fosfatasa alcalina y de la PTH circulante (pudiendo desarrollarse hiperparatiroidismo secundario) y niveles de calcitriol variables y a menudo normales. En ambas patologías, el defecto básico consiste en un retraso de la mineralización de la sustancia osteoide que ya había sido formada por los osteoblastos, pudiendo ser debido al fracaso de un mecanismo dependiente del calcitriol en los osteoblastos y/o a la disminución del suministro de calcio y fósforo por malabsorción intestinal de estas sustancias (114).

Además, existe descalcificación del hueso, apareciendo la matriz proteica normal. El hueso se vuelve blando y flexible, deformándose con facilidad aunque su masa es normal. La biopsia ósea muestra un aumento de la superficie y del espesor del osteoide con disminución del frente de calcificación. En los niños, el cartílago en crecimiento es hipertrófico y la zona de calcificación insuficiente (114). Los principales procesos causantes de osteomalacia y raquitismo son:

1. Deficiencia de vitamina D
2. Insuficiencia renal
3. Deficiencia de la 1α-OH asa (raquitismo vitamina D-dependiente tipo I)
4. Anomalías en los receptores (raquitismo vitamina D-dependiente tipo II) (114)

Osteoporosis

La osteoporosis (de osteo- y del griego póros, poro, paso) es una enfermedad multifactorial caracterizada por la pérdida de masa ósea, en donde el hueso es histológicamente normal (mantiene la proporción de elementos minerales y orgánicos), y por el deterioro de la microestructura del tejido óseo, lo que produce fragilidad del hueso y el consiguiente aumento del riesgo de fracturas. Varios factores (hormonales, genéticos y ambientales) se interrelacionan y pueden afectar a la acumulación de tejido óseo hasta la obtención del pico de masa ósea durante la adolescencia y juventud y a su integridad durante la vida adulta.

Dentro de los factores nutricionales la deficiencia de calcio y de vitamina D perturba el crecimiento esquelético o aceleran la pérdida de masa ósea. Se reconoce que la osteoporosis se produce por la adquisición de un pico de masa ósea insuficiente al final del desarrollo del esqueleto o por la pérdida inadecuadamente rápida de masa ósea durante etapas posteriores de la vida. La mayoría del hueso adulto se constituye durante la niñez y adolescencia alcanzándose el pico de masa

ósea entre los 15 y 20 años de edad. La ingesta de calcio y otros factores dietéticos, así como la acción de diferentes hormonas y la actividad física, resultan determinantes en la utilización y metabolismo del calcio y en la masa ósea alcanzada durante la adolescencia, que además presenta gran variabilidad interindividual tanto por diferencia de sexo como racial (115-116).

2.2.9 Contextualización temática del perfil metabólico óseo.

El conjunto normal del esqueleto depende de una ingesta adecuada de proteínas, minerales y vitaminas esenciales en la dieta. La normalidad orgánica precisa, no solo de las funciones minerales, sino de un adecuado equilibrio entre los mismos. Las sales minerales, son necesarias en el organismo humano para cubrir sus exigencias funcionales, además de para mantener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico e iónico para que las funciones vitales se produzcan con normalidad. Los principales componentes iónicos del organismo son los cationes sodio, potasio, calcio y magnesio así como los aniones cloruro, sulfato y bicarbonato.

La matriz mineral del hueso esta principalmente integrada por calcio y fosforo, junto con cantidades traza de otros iones como sodio, magnesio, cinc, citrato y carbonato. Debido a que la mayor parte del calcio total del organismo, se encuentra en el esqueleto, los cambios en el contenido cálcico del organismo son indicativos de cambios en la masa ósea. La máxima cantidad de hueso ganada durante el

crecimiento es factor determinante de la masa ósea del adulto, así como del riesgo de fractura. Los factores genéticos son importantes para la determinación del pico de masa ósea, pero existen otros factores ambientales como la nutrición y la actividad física que también intervienen (117).

El desarrollo óptimo del tejido óseo está en relación directa con el contenido de calcio que se ingiere con la alimentación (91). Durante la tercera década de la vida es cuando se produce la maduración del tejido óseo, y se necesita un balance positivo de calcio con la dieta durante este periodo. A partir de esta edad, el proceso se invierte y comienza una pérdida de masa ósea progresiva. Componentes de la dieta influyen sobre la absorción, metabolismo y excreción del calcio con efectos positivos o negativos sobre la masa ósea.

El organismo puede aumentar la eficiencia de absorción, o reducir la excreción cuando hay una aportación limitada de calcio o aumentan los requerimientos aunque, esta adaptación, puede tardar meses en restablecer el equilibrio, y puede ser menos efectiva en personas de edad avanzada. Estudios recientes han demostrado la existencia de mayor densidad ósea y menor incidencia de fracturas en grupos de población con una dieta rica en productos lácteos (91). La malnutrición, el síndrome de malabsorción intestinal, dietas pobres en calcio etc., originan un pico de masa ósea inadecuado y asocian un mayor riesgo de padecer alteraciones óseas a lo largo del tiempo. La nutrición puede causar alteraciones en la

estructura y función ósea originadas por deficiencias o por excesos nutricionales (91). De las posibles alteraciones, es de especial interés, por su alta prevalencia, sobre todo, la osteoporosis. Además del calcio, otros nutrientes están relacionados con alteraciones óseas de mayor o menor severidad como ocurre con determinadas vitaminas y algunos minerales.

2.2.10. Calcio.

Fisiología y Balance

En el adulto el contenido de calcio es de 1.000 a 1.200 gr y más del 95% se acumula en el tejido óseo en forma de hidroxiapatita. Su acumulación varía con la edad, aumenta los primeros años de vida y a partir de la edad adulta disminuye progresivamente. El resto del calcio corporal se encuentra en los líquidos intracelular y extracelular desempeñando numerosas funciones celulares (118). La concentración total de calcio en el plasma o suero sanguíneo es constante. La calcemia suele descender levemente con la edad, en el hombre junto con la disminución de las proteínas plasmáticas y la albúmina; en la mujer, sin embargo, los valores plasmáticos de calcio se mantienen prácticamente constantes. Las propiedades fisiológicas del calcio están en función del calcio iónico libre. El calcio ligado a proteínas, sobre todo a la albúmina y globulina representa un 46% del total y entre ellas, la que tiene mayor afinidad es la pre albúmina. El grado de unión a las proteínas

y de ionización depende del pH, que si es ácido, la unión es menor. También influye los electrolitos fosfato, magnesio, bicarbonato (119).

Calcio intracelular

La mayor parte está en forma de sales de fosfato tricálcico en las mitocondrias; un flujo de iones calcio, por transporte activo, mantiene los gradientes de concentración entre las mitocondrias, el citosol y el medio extracelular, al tiempo que permite, que se realicen intercambios rápidos entre estos tres compartimentos. Este calcio intracelular representa sólo 11 gr. de los 1.100gr de calcio total. El tejido óseo presenta dos compartimentos, uno de tejido óseo profundo, y otro que alberga el calcio de intercambio rápido y en el que se depositan (aposición) y del que se extraen, (resorción) a diario, de 300 – 500mg. de calcio (119).

El valor de la calcemia depende, por último, del equilibrio de los movimientos de calcio entre estos compartimentos y de la absorción intestinal y de las pérdidas intestinales y urinarias; estos mecanismos son objeto de regulación hormonal (119).

Calcio extracelular

El calcio en sangre, es aproximadamente de 9,5mg/dl y va descendiendo con la edad, correlacionándose con los niveles plasmáticos de albúmina.

El calcio extracelular se encuentra de tres formas:

a) unido a proteínas plasmáticas, sobre todo albúminas y globulinas (40%);
b) combinado con sustancias del líquido extracelular como citrato y fosfato (10%); y
c) calcio ionizado. Es la forma fisiológicamente activa (50% del total del plasma) (119).

Calcio óseo

La estructura ósea está compuesta de un 35% en peso, de matriz orgánica que contiene colágeno y proteoglicanos principalmente y un 65% de componentes inorgánicos (calcio y fósforo principalmente). El calcio óseo se encuentra de dos formas:

1) Calcio intercambiable: es fácilmente depositado y reabsorbido, está en forma de cristales amorfos de fosfatos mono cálcicos, poco fijados al hueso y muy pequeños, lo que permite una fácil movilización tanto para depositarse como para reabsorberse. Representa un 1% aproximadamente del calcio óseo total.

2) Calcio en depósito: es menos intercambiable. Constituye el 99% del calcio óseo. La forma química es hidroxiapatita formando cristales en los cuales además de los iones indicados hay sodio, magnesio, carbonatos y citratos (119).

Dinámica ósea

En la edad adulta existe un equilibrio entre depósito de calcio y reabsorción ósea (Remodelado óseo) que es de aproximadamente 180gr. de calcio al año y que permite que no haya cambio neto en la masa ósea. A partir de la cuarta o quinta década de la vida se produce una alteración en ese equilibrio; predomina la reabsorción sobre la deposición ósea y en consecuencia, hay una pérdida de masa ósea que varía especialmente, en función del sexo, siendo mayor en la mujer; esa pérdida puede alcanzar el 1% al año. La citada disminución es independiente de las variaciones en la ingesta cálcica y otros hábitos alimentarios. La formación y reabsorción ósea dependen de:

a) Osteoblastos y osteocitos. Responsables de la formación ósea. Los osteocitos son osteoblastos que han formado la matriz orgánica y se encuentran rodeados por ella.
b) Osteoclastos. Son células multinucleadas que dan lugar a monocitos circulantes macrófagos tisulares y son responsables de la destrucción ósea (120).

Función del calcio

El calcio interviene en funciones orgánicas diversas, tanto a nivel intracelular como extracelular. Entre las primeras podríamos mencionar su papel en la contracción muscular, en la actividad de la célula nerviosa, en los procesos secretores

mediante exocitosis, incluyendo la secreción de hormonas, o en la activación de diversas enzimas. Entre las funciones del calcio a nivel extracelular destaca, por ejemplo, su papel en la coagulación sanguínea, en el mantenimiento y estabilidad de las membranas celulares o en el de la integridad estructural de huesos y dientes (119).

Mecanismos de absorción del calcio

De los 0,5 a 1gr de calcio que se ingieren de media al día, se absorbe del 25 al 70% en función de diversos factores dietéticos y hormonales. Durante el crecimiento la absorción alcanza hasta el 75%, mientras que en los adultos disminuye al 30 – 60%. Entre los factores que afectan a la absorción del calcio se encuentran el nivel de calcio ingerido, edad, ingesta de vitamina D y el estado general del equilibrio del calcio (119).

Para su absorción a través del epitelio intestinal, el calcio debe de estar en solución. El calcio puede estar en estado soluble en el alimento o puede ser solubilizado en el aparato digestivo con la acción combinada del ácido gástrico, enzimas intestinales y actividad motora gastrointestinal. El calcio se absorbe por este epitelio a través de la célula o entre ellas.

Transporte transcelular**:** Es un proceso activo saturable, localizado en intestino proximal, sobre todo, duodeno y primera porción del yeyuno. Existe en la membrana

en cepillo una proteína capaz de fijar calcio dependiente de vitamina D. La entrada se realiza a favor de un gradiente electrónico.

Transporte paracelular**:** En el adulto, la absorción se estima en un 35% respecto a la cantidad ingerida posible, pero en realidad, la absorción del calcio depende de distintos factores que la influencian en mayor grado (119).

Factores que afectan a la absorción del calcio

- Factores hormonales: La vitamina D es un importante regulador de la absorción de calcio; también la PTH aumenta el transporte intestinal del catión, de manera indirecta, estimulando la síntesis del 1,25(OH) D3. La cortisona y otros corticoides, a altas dosis, disminuyen la absorción de calcio. También afectan a la citada absorción y metabolismo del calcio la hormona del crecimiento y somatomedina, estrógenos, hormonas tiroideas, insulina y glucagón.

- Factores dietéticos: Se ha sugerido que el fosfato y ciertos iones (sodio, potasio, estroncio, magnesio) disminuyen la absorción intestinal de calcio. La existencia de sustancias quelantes, capaces de precipitar el mineral, disminuyen la cantidad de calcio disponible para ser absorbido, entre ellas se encuentran los oxalatos y fitatos. El inhibidor más importante del mineral es el ácido oxálico, muy

abundante en espinacas y en ciertas leguminosas. El ácido fítico presente en cereales y otros alimentos es un inhibidor débil de la absorción de calcio. Mejorando la absorción están azúcares (lactosa, sacarosa) y ciertos aminoácidos (lisina, arginina). El papel de la lactosa es controvertido, parece que es cierto en lactantes, pero deja de favorecer la absorción de calcio de forma significativa, a mayor edad y adultos (120,121).

En cuanto a las proteínas la calidad y cantidad proteica mejoran la absorción del mineral y con relación a la grasa, ésta, sólo limita su absorción en caso de esteatorrea. Las brasicáceas (coles, coliflor, bróculi, coles de Bruselas, berzas…) son ricas en calcio y éste, muestra una buena disponibilidad, al parecer del orden del calcio lácteo.

Metabolismo del calcio

Una parte del calcio óseo existe también en forma de cristales amorfos combinados con fosfato. La relación normal calcio-fosfato en el hueso es de 1,5 / 1, ligeramente menor que la que se encuentra en la hidroxiapatita pura. El proceso de cristalización ósea implica la transformación del fosfato de calcio amorfo en hidroxiapatita, en el espacio extracelular óseo, el fosfato cálcico está en equilibrio con los iones calcio y fosfato. El hueso participa activamente en la homeostasis de calcio, ya que puede ser estimulado por determinadas hormonas o agentes metabólicos. Al

contrario que el mineral del esmalte dentario, el hueso está continuamente sometido a un proceso de remodelación y movimiento, que normalmente libera a la sangre y después re acumula entre 250mg y 1gr. al día. El recambio del calcio esquelético varía con la edad (122).

En el adulto, una vez finalizado el crecimiento longitudinal, la tasa de recambio es aproximadamente del 2 al 4% anual. El crecimiento esquelético no cesa durante la vida adulta. A partir de la 4ª - 5ª década predomina la resorción ósea, por lo que la masa esquelética disminuye aproximadamente. Las características más señaladas son que en adultos jóvenes la masa esquelética es mayor en el varón que en la mujer, la pérdida comienza antes en la mujer que en el varón y en la mujer, aunque se instaura antes de la menopausia, la pérdida es claramente acelerada por ella (122). No se sabe exactamente cómo se produce el intercambio entre el calcio óseo y el circulante. Este proceso dispone de menos del 1% de calcio corporal total y, junto con el calcio óseo intercambiable, comprende el depósito de calcio rápidamente difusible.

Dado que la mayor parte de calcio esquelético se encuentra en una forma no rápidamente intercambiable, para evitar la hipocalcemia y mantener la homeostasis, es necesario que el calcio sea movilizado por procesos de resorción activa. Los cambios en la resorción ósea consecuencia de la actividad en la maquinaria celular existente dependen de la continua transformación de los restos celulares no diferenciados en osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. La respuesta osteocítica y

osteoclástica a la PTH es el mejor mecanismo de control facilitador de la resorción ósea. Inhibe la resorción ósea la calcitonina, que es secretada por las células para foliculares del tiroides y su actividad sobre los osteoclastos es rápida y de corta duración ante una elevación del calcio ionizado circulante (118).

La calcitonina y PTH constituyen un doble sistema de control proporcional que mantiene constante la concentración de calcio extracelular. El calcio que se absorbe con la dieta, entra a formar parte del calcio circulante extracelular (1.000mg), que es captado por todos los tejidos del organismo, se establece una relación especial con el hueso y está en equilibrio con el calcio óseo intercambiable (122).

Con el calcio menos intercambiable se instaura el proceso de remodelado óseo, dónde 500mg/día se depositan en el hueso y 500mg/día se liberan por resorción ósea. La regulación homeostática del calcio plasmático lo mantiene a una concentración aproximada de 2.5mM (9 – 10mg/dl) por la actuación de varias hormonas que actúan a nivel del calcio intercambiable; si la concentración de calcio plasmático disminuye, se libera PTH que produce un aumento del aclaramiento renal de fosfato y una activación de la vitamina D para producir la forma activa (vitamina D) que incrementa la absorción intestinal de calcio y la activación de las zonas de reabsorción ósea con aumento de la actividad osteoclástica y un aumento de la reabsorción tubular renal de calcio (122).

El riesgo de hipercalcemia, que puede ocurrir si se altera la regulación metabólica se soluciona de manera diferente en adultos y en niños. En los primeros se produce una disminución en el umbral renal para el calcio, lo que facilita la excreción de un exceso del mismo y en los niños por su pequeño volumen de líquido extracelular, el riesgo de una hipercalcemia puede existir también por una ingesta excesiva. Esto se soluciona a través de la calcitonina, que es estimulada por la citada hipercalcemia y a través de señales enviadas por hormonas gastrointestinales que informan del grado de absorción intestinal de calcio. La calcitonina reduce o detiene la actividad osteoclástica, disminuyendo la reabsorción ósea. En el adulto la menor absorción de calcio y el mayor volumen del líquido extracelular impiden una hipercalcemia por ingesta (122).

Excreción de calcio

La excreción de calcio se produce por heces y orina principalmente. También por sudor, piel descamada, los pelos y las uñas. La excreción fecal, resulta de la porción no absorbida del alimento, más el calcio endógeno que procede de células mucosas descamadas y de las secreciones salival, gástrica, intestinal y biliar, y que puede llegar a ser de 100 a 150mg/día. Los valores normales de excreción urinaria de calcio al día van de 100 a 300gr. La excreción por sudor y fecal es poco importante. La cantidad de calcio filtrado a través del riñón, está determinada por la tasa de filtración glomerular y la concentración plasmática de calcio ultra filtrable (calcio

ionizado y el unido a aniones de bajo peso molecular), siendo en el adulto de 7 a 10gr/día (122).

Del calcio filtrado, más del 98% se absorbe a nivel tubular renal, dos terceras partes en el túbulo proximal y el tercio restante en el asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulos colectores. El calcio no reabsorbido se excreta por orina, entre 100 y 200mg/día.

Regulación hormonal de la excreción urinaria.

En el túbulo proximal el calcio es reabsorbido mediante un mecanismo pasivo y entra en la célula mediante canales de calcio y sale fundamentalmente vía ATPasa Ca2+. Además de la vitamina D, también regula la excreción renal de calcio la PTH que incrementa la reabsorción tubular del ion, mientras aumenta la excreción de fosfato. La hormona de crecimiento y las hormonas tiroideas provocan hipercalciúria al igual que los glucocorticoides, estos últimos posiblemente por producir aumento de la proteólisis ósea (119).

Factores nutricionales que afectan a la excreción urinaria de calcio.

Existe una relación exponencial entre el calcio de la dieta y el urinario, por lo que grandes variaciones en la ingesta conducen paralelamente a leves cambios en la

excreción. La excreción urinaria, se ve más afectada por la absorción de calcio intestinal que por la ingesta, cuanto mayor sea la absorción, mayor será el cambio absoluto en el calcio urinario. Las variaciones en la excreción son superiores en los jóvenes que en los ancianos, ya que en éstos la capacidad de absorción no ha disminuido. El aumento de la ingesta de fosfatos inorgánicos produce disminución de la excreción urinaria de calcio y disminuye su depuración renal. Hay hipercalciúria en la depleción severa de fosfato (118).

Una elevada ingesta de magnesio también produce hipercalciúria, al igual que la elevada ingesta proteica y la acidosis, en este último caso parece ser por un incremento de la resorción ósea. La parathormona aumenta la reabsorción tubular distal de calcio, la calcitonina causa hipercalciúria como también las hormonas del crecimiento, tiroideas y los glucocorticoides. Los estrógenos disminuyen la excreción urinaria del calcio indirectamente ya que antagonizan la acción de la PTH.

Diversos componentes alimentarios afectan a la excreción urinaria de calcio sobre todo el sodio dietético ya que ambos comparten el mismo sistema de transporte en el túbulo proximal. Por cada 2,3gr de incremento de sodio excretado por la orina, se excretan conjuntamente 24-40mg de calcio, lo que puede ser especialmente importante en la mujer postmenopáusica ya que un gramo de exceso de sodio al día puede llegar a provocar una pérdida adicional de calcio del 1% anual. Las proteínas

afectan al calcio óseo en dos sentidos: la deficiencia conduce a la descalcificación y el exceso también (123).

Deficiencia de calcio

El déficit alimentario de calcio provoca problemas relacionados con la desmineralización ósea. Las causas más importantes por las que se produce deficiencia de calcio y desmineralización ósea son el escaso aporte de vitamina D, insuficiente ingesta de calcio en la dieta, excreción aumentada del catión, relación calcio/ fósforo muy baja en la alimentación y todos los factores que estimulan la secreción de la PTH. Están implicados en la desmineralización ósea progresiva con la edad: disminución de la relación estrógenos/andrógenos, menor actividad física y el tipo de dieta (124).

Toxicidad del calcio

La hipercalcemia puede llegar a producir una pérdida importante de tono muscular, estreñimiento, poliuria, náuseas y finalmente confusión mental, coma y muerte. En cuanto a problemas de litiasis renal por ingesta excesiva de calcio, ocurre en individuos susceptibles y cuando esto sucede se debe más bien y sobre todo a una gran excreción urinaria de calcio, en general producida por una reabsorción ósea aumentada.

El recambio diario aproximado de calcio en el adulto es el siguiente:

a) Ingestión 1.000 mgrs.
b) Absorción intestinal 350mgrs
c) Secreción de los jugos gastrointestinales 250mgrs
d) Absorción neta sobre la secreción 100mgrs
e) Pérdida por las heces 900mgrs
f) Excreción por la orina 100mgrs (124).

Fuentes de calcio

El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano recomienda leche y otros productos lácteos como las principales fuentes de calcio. Además, existe una variedad de otros alimentos que son también excelentes fuentes de calcio. Los vegetales con hojas verdes, así como alimentos a los cuales se les añade calcio, son medios saludables y efectivos para obtener el calcio que necesita. El comer una gran variedad de alimentos con calcio, ayuda a asegurarse que obtiene lo que necesita a diario (125).

Tipos de suplementos de calcio

La variedad de suplementos orales de calcio se diferencian entre sí, por el porcentaje de calcio elemental presente en sus sales y por su biodisponibilidad.

Carbonato de calcio**:** Es el suplemento de calcio que contiene la mayor cantidad de calcio elemental por tableta de calcio (40 %). También se llama calcio de ostras. (1000mgrs de calcio equivalen a 400mgrs de calcio elemental).Este suplemento de calcio contiene una buena combinación 500mgrs de calcio y 400UI de vitamina D.

Citrato de calcio**:** Este tipo de calcio se prefiere en personas mayores de 60 años de edad, ya que ellos segregan menor cantidad de ácido clorhídrico, elemento fundamental para la absorción de los otros tipos de calcio. (950 mg. de citrato de calcio son equivalentes a 200 mg. de calcio elemental).

Fosfato de calcio**:** Al igual que el carbonato presenta alta concentración de calcio elemental por tableta, sin embargo es menos accesible en el mercado. Puede ser mejor tolerado por los pacientes que experimentan molestias digestivas con el carbonato de calcio, como ser constipación y gases abdominales. Cada tableta contiene 30% de calcio elemental.

Lactato de calcio: No debe ser usado por personas que tienen intolerancia por la lactosa. Es una fuente pobre de calcio ya que (1.000 mg. de lactato de calcio son equivalentes sólo a 130 mg. de calcio elemental).

Gluconato de calcio: Es una fuente pobre de calcio elemental. 1.000 mg. de gluconato de calcio son equivalentes sólo a 90 mg. de calcio elemental, por lo que por lo general no es recomendable (126).

Alteraciones clínicas del calcio

a) Hipercalcemia

Es el aumento del calcio sérico por encima de 10,5 mg/dl. Cerca de la mitad de las hipercalcemias son "falsas hipercalcemias", por extracción sanguínea en condiciones no ideales (postprandiales, torniquetes prolongados) o por condición de "pseudohipercalcemia", por lo que ante todo paciente con hiperalbuminemia con hipercalcemia debemos en primer lugar calcular la calcemia según las proteínas totales (calcio corregido Ca2+) en base a la siguiente fórmula:

$$Ca^{2} \text{ corregido} = \frac{Ca^{2} \text{ medido}}{0.6 + \frac{\text{Prot totales (g /dl)}}{18,5}}$$

O bien Ca 2+ corregido = Ca 2+ medido (Prot. Totales x 0,676) + 4,87.

Lo más frecuente es que sea asintomática, detectándose casualmente en una analítica de rutina. Si da síntomas clínicos, dependerán del nivel de calcio y de la

velocidad de instauración. A partir de 12 mg/dl los síntomas son confusión, astenia, estreñimiento, anorexia, náuseas y vómitos asociados a poliuria y polidipsia. Si las cifras llegan a 14 mg/dl, aparece letargia, debilidad muscular, hiporreflexia y deshidratación por poliuria intensa que puede desencadenar una crisis hipercalcémica, con shock, insuficiencia renal y coma, encontrándose a partir de estas cifras alteraciones ECG (ensanchamiento T, acortamiento QT, bradicardia, BAV y arritmias malignas) que desembocan en la muerte del paciente por parada cardiaca (127).

Otros síntomas que pueden aparecer son pancreatitis aguda, nefrolitiasis, tubulopatía, miopatía, calcificación distrófica, HTA, ulcus péptico, depresión, psicosis, etc (127).

b) Hipocalcemia

Denominamos hipocalcemia a la disminución del nivel sérico de calcio total por debajo de 8,5 mgrs/dl o bien la disminución de la fracción de Ca iónico por debajo de 4,75mg/dl. Los niveles bajos de calcio impiden que la troponina inhiba la interacción actina-miosina, por lo que el resultado será un aumento de la excitabilidad muscular e incluso tetania. También deberemos hallar el calcio corregido, aunque el número de determinaciones con falso positivo es menor que en el caso de las hipercalcemias (127).

Dependiendo de la cifra de calcio y de la velocidad de instauración de la misma, las manifestaciones de la hipocalcemia serán agudas o crónicas. En las formas crónicas, predomina la osteomalacia, el raquitismo, la calcificación de los ganglios basales con extrapiramidalismo, cataratas, calcificación de tejidos blandos, etc (127).

En las formas agudas, la mayoría de los síntomas son debidos a la hiperexcitabilidad muscular. Entre estos síntomas encontraremos: parestesias (dedos y peri oral), calambres, espasmos, hiperrreflexia tetania latente, demostrable por los signos de Chvostek (espasmo facial al percutir el nervio facial delante de la oreja) y de Trousseau (espasmo del carpo tras mantener durante 3 minutos inflado un manguito de TA por encima de la TA sistólica). En casos graves, opistótonos, tetania y convulsiones generales o focales. Laringoespasmo, broncoespasmo y crisis comicial pueden ser la primera y única manifestación de una hipocalcemia. En ECG encontraremos alargamiento del segmento ST debido a la prolongación de la fase del potencial de acción. Esta es la única causa conocida de prolongación del segmento ST. Así mismo, la hipocalcemia acorta la duración de la sístole ventricular (127).

A nivel del SNC podemos encontrar papiledema, estupor, letargia, ansiedad, irritabilidad, psicosis franca, delirio, además de las crisis convulsivas ya comentadas a nivel cardiovascular puede existir hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva refractaria por disminución de la contractilidad, resistencia a digital, arritmias, etc (127).

2.2.11. Fosforo.

Fisiología y Balance del fósforo

El fósforo junto al calcio, forman los cristales de apatita que se depositan sobre la matriz del colágeno y que representan el 85% del fósforo del organismo. La concentración plasmática de fosfatos es más elevada en el niño y disminuye con la edad, se estabiliza sobre los 25 años. Las concentraciones de fósforo inorgánico en el interior de los espacios intracelulares oscilan entre 5 y 20 mmol lo que le permite ser uno de los principales amortiguadores de pH de éstos líquidos (128). Esto es importante si se considera que en la menopausia se produce un descenso de estrógenos (sustancia fosfatúrica) y existe una correlación positiva entre el fósforo sérico y el grado de resorción ósea en las mujeres de mediana edad y ancianas. Además del fósforo inorgánico, el plasma contiene unos 9mg/100ml de fosfatos en forma de ésteres y fosfolípidos (128).

A diferencia de lo que ocurre con el calcio, cuya concentración es muy estable, la de fosfatos experimenta variaciones relacionadas con la ingesta, con la excreción renal y con un ritmo circadiano: los valores mínimos se observan por la mañana y van seguidos de una elevación en el transcurso del día hasta alcanzar un máximo hacia las 20 horas. La excreción urinaria de fosfatos sigue estas fluctuaciones. La regulación del fosfato plasmático no se explica tan bien como la del

calcio ya que el fosfato circulante está en equilibrio con el inorgánico esquelético, con el celular y con un elevado número de compuestos orgánicos resultantes del metabolismo celular. Esta regulación se establece por la excreción urinaria y es independiente de la PTH (128).

El fósforo del hueso tiene función estructural y constituye el mayor reservorio del organismo mientras que el depositado en los tejidos cumple funciones metabólicas y estructurales.

Absorción del fósforo

La absorción depende del nivel de ingesta dietética y de la fuente alimentaria. Con una ingesta normal se absorbe entre el 60 y 70% y con un ingesta muy baja se puede llegar a un 90%. La absorción de fosfato aumenta con el pH intraluminal sobre los límites de 3,3 – 7,9, aunque se cree que los pH más alcalinos interfieren en la absorción promoviendo la formación de sales de fosfato insolubles. También modifican la absorción de fosfatos los ácidos grasos insaturados, el hierro y el aluminio.

En determinados estados fisiológicos, la PTH y la hormona del crecimiento podrían aumentar dicha absorción. Actualmente se cree que la vitamina D puede estimular dos mecanismos de absorción del fosfato: un proceso duodenal que depende

del calcio y un sistema yeyuno independiente de calcio. Intestino, hueso y riñón constituyen los principales órganos involucrados en el mantenimiento del balance de fósforo (128).

Metabolismo y Regulación Hormonal del fósforo

El metabolismo del fosfato está regulado por tres hormonas, PTH, 1,25(OH)2 D3 y calcitonina. La PTH aumenta la reabsorción ósea del fósforo e incrementa la excreción urinaria de fosfatos, al estimular la actividad de la adenilciclasa de las células de los túbulos proximales. El incremento plasmático de calcitonina disminuye la reabsorción renal de fosfatos (128).

Excreción del fósforo

La excreción principal es por riñón. Los cerca de 600mg/día que se excretan son resultado de la filtración glomerular, la reabsorción tubular proximal y la eventual secreción tubular distal. La mayor parte de fosfato urinario está constituido por fósforo inorgánico, cuya cantidad depende de la que haya sido absorbida por el aparato digestivo. Con una función renal normal, la proporción aproximadamente de fósforo urinario suele ser de dos tercios del fosfato de la dieta. Se sabe que el cortisol y la hormona de crecimiento aumentan la reabsorción y los estrógenos, hormona paratiroidea, tratamientos prolongados con cortisol y elevaciones en el calcio

plasmático lo disminuyen. La cantidad de fósforo diario recomendado es igual a la del calcio, a pesar de que la proporción calcio / fósforo de las dietas ingeridas actualmente es inferior a 0,75 (128).

Alteraciones clínicas del Fósforo

a) Hipofosfatemia

Se considera hipofosfatemia a valores por debajo de 2,5 mg%; si dicho valor se encuentra por debajo de 1 mg% estamos frente a una hipofosfatemia severa. Dado que el fósforo es un componente vital en los compuestos de almacenación de energía, su déficit altera prácticamente todos los sistemas, principalmente los de mayor consumo (128).

A nivel del sistema nervioso central se pueden evidenciar signos y síntomas de encefalopatía metabólica, irritabilidad, malestar, convulsiones, ataxia, coma; a nivel del sistema nervioso periférico cursa con debilidad muscular generalizada. A nivel muscular desde debilidad generalizada hasta rabdomiólisis franca, una vez que se produce la misma, la hipofosfatemia puede quedar enmascarada por la destrucción celular y liberación de fósforo intracelular al torrente sanguíneo; y en el musculo liso del miocardio puede producir insuficiencia miocárdica (128). En el sistema hematológico ocasiona:

a) Disfunción eritrocitaria: La depleción del 2,3 DPG desvía la curva de la hemoglobina hacia la izquierda alterando el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos. La disminución de los niveles de ATP lleva a un aumento del calcio intracelular terminando esto en hemólisis.

b) Disfunción leucocitaria: Susceptibilidad a infecciones aumentadas por estar alterada la leucotaxis, fagocitosis y la actividad bactericida;

c) Disfunción plaquetaria: tendencias al sangrado en mucosa oral y labios.

En el sistema esquelético: induce resorción ósea, osteomalacia, secreción disminuida de PTH. A nivel renal se produce alteración de la función tubular, aumento de calciuria y magnesiuria. Y por último a nivel hepático condiciona aumento transitorio de la bilirrubina (128).

b) Hiperfosfatemia

La Hiperfosfatemia es un trastorno menos común que la hipofosfatemia y se define con valores mayores a 4,7 mg%. La Hiperfosfatemia produce clínica por hipocalcemia, al quelar el calcio, y por la producción de calcificaciones ectópicas dado la elevación del producto fosfocálcico. La calcificación ectópica puede producir queratopatía en banda, ruptura tendinosa, prurito y calcificaciones vasculares (128).

2.2.12. Marcadores óseos

El hueso es un tejido muy vascularizado y en continuo remodelamiento, compuesto por células de origen mesenquimal, (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos) y una matriz extracelular que, a su vez, posee un componente orgánico (35%) y otro inorgánico (65%). Aunque cuantitativamente las células representan una parte muy pequeña del volumen óseo, funcionalmente sintetizan y segregan la matriz orgánica, regulan su distribución y reabsorción, y son claves en el mantenimiento de la calcemia (129). La matriz orgánica o sustancia osteoide está compuesta de colágeno tipo I (más del 90%) y pequeñas cantidades de proteínas séricas como la albúmina, y otras quince que no tienen origen plasmático como actina, proteoglicanos, osteonectina y osteocalcina. La albúmina y la alfa-2-glicoproteína presentes en la matriz orgánica, no son sintetizadas por los osteoblastos, proceden de la sangre y se depositan en el hueso durante la mi Osteonectina y osteocalcina son sintetizadas por los osteoblastos.

La osteocalcina representa un 25% de las proteínas no colágenas del hueso. La síntesis de osteocalcina es estimulada por 1,25(OH)2 vitamina D, y por la acción intermediaria de la osteocalcina en la mineralización ósea producida por el metabolito de ésta vitamina (129). La fracción inorgánica de la matriz ósea es básicamente calcio y fosfato, y en menor proporción magnesio, sodio, manganeso y

potasio en forma de fosfatos, carbonatos, citratos, fluoruros e hidróxido (124). La relación calcio/fósforo varía según la dieta.

Osteoblastos, osteocitos y osteoclastos son la parte celular del hueso.

Los osteocitos tienen dos formas: activa o de primer orden e inactiva o de segundo orden. Los osteocitos activos sintetizan colágeno, proteoglicanos, osteonectina y osteocalcina de la matriz osteoide. Según se extienden hacia la matriz osteoide los osteoblastos activos, se alinean unos al lado de otro y después se separan para formar osteocitos tipo II o inactivos. Al quedar los osteoblastos rodeados por matriz sintetizada por ellos se llaman osteocitos. Los osteoclastos son células resultantes de la fusión de fagocitos mononucleares, derivados a su vez de monocitos circulantes en sangre. Tienen una vida media corta (2 días), gran movilidad a lo largo de la superficie ósea y capacidad para reabsorber su matriz (130).

Mineralización y remodelado óseo

Los osteoblastos sintetizan abundante fosfatasa alcalina que podría causar un aumento local de fosfato en los núcleos de cristalización, y activar así la mineralización. Al pasar parte de la fosfatasa alcalina a sangre, suele ser buen indicador de la tasa de formación de hueso. El colágeno también influye en la mineralización (131). La combinación de calcio y fosfato con determinados aminoácidos de las fibrillas facilitaría el inicio de éste proceso.

El remodelado óseo depende de la acción conjunta de osteoclastos (reabsorción) y osteoblastos (formadores de hueso), que se produce durante toda la vida del individuo y permite la sustitución continua de hueso "viejo" por "nuevo". Los osteoblastos tienen receptores de PTH sobre su membrana, cuando se fija la hormona, estimula a los osteoblastos que secretan factor estimulante de los osteoclastos y los activan para que reabsorban hueso. La actividad de resorción de hueso de los osteoclastos se encuentra bajo la regulación de dos hormonas: paratiroides y calcitonina producidas por las glándulas paratiroides y tiroides respectivamente (131).

El aumento de la actividad de la paratiroides causa una rápida absorción de sales de calcio del hueso, con la consiguiente hipercalcemia en el líquido extracelular y a la inversa, la hipofunción paratiroidea provoca hipocalcemia, que con frecuencia provoca tetania. La PTH es importante en el metabolismo del fosfato. El remodelamiento comienza con la activación de los osteoclastos, se sigue de la reabsorción que cuando finaliza, los osteoblastos invaden el área reabsorbida e inician la formación de hueso nuevo. La secuencia -activación de osteoclastos-reabsorción formación de hueso- constituye la base del concepto de acoplamiento en el remodelamiento óseo, según el cual, existe una coordinación tanto espacial como temporal entre la reabsorción y la formación de hueso (131).

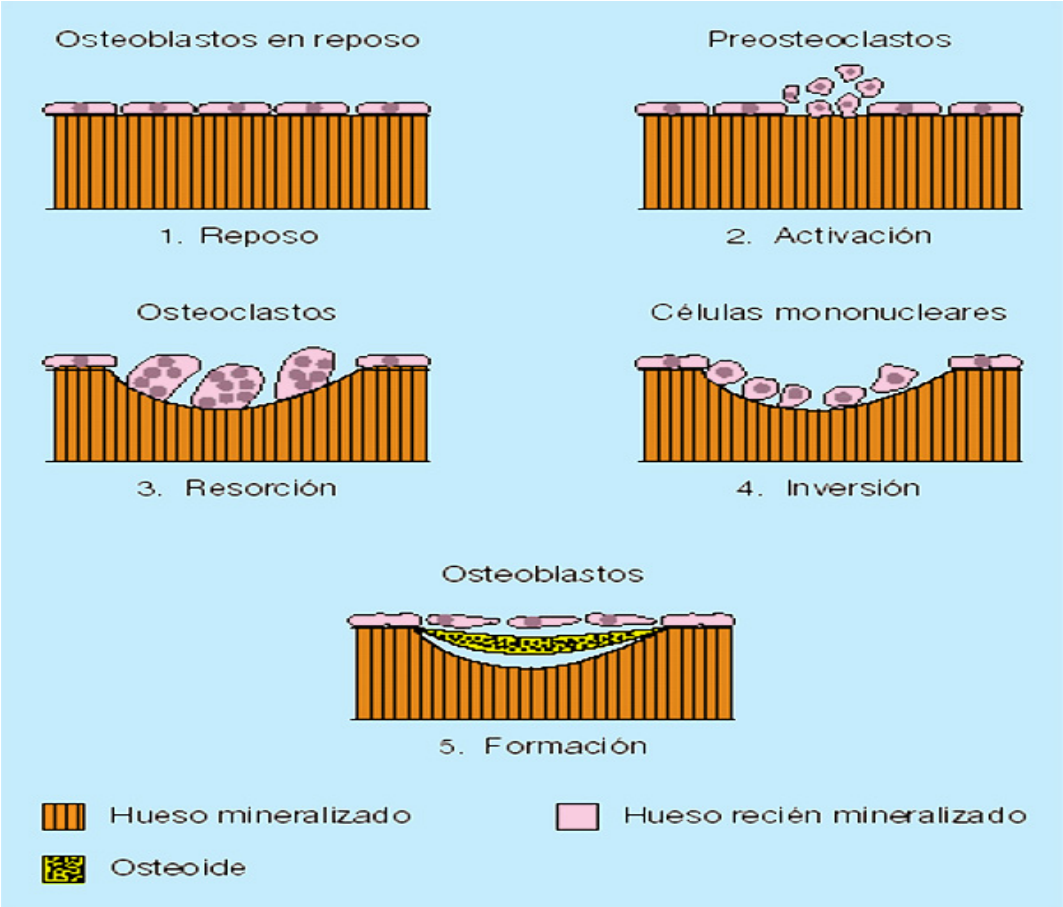
Los procesos de formación y remodelamiento óseo estarán influidos por factores mecánicos, hormonas calciotropas (PTH, calciferoles, calcitonina), hormonas sistémicas (hormona de crecimiento, glucocorticoides, hormonas tiroideas, insulina, hormonas sexuales), factores locales (PGE2), factores de crecimiento óseo, factor activador de los osteoclastos), factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de los fibroblastos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, somatomedina) e iones (calcio, PO4H2) (130).

El remodelado óseo es el resultado de 2 actividades:

a) la producción de hueso nuevo, que es mediado por osteoblastos y

b) la pérdida (resorción) de hueso viejo que es realizado por los osteoclastos. La cantidad de masa ósea depende del balance entre estas actividades, es decir del ritmo del recambio óseo. El recambio óseo se correlaciona con la presencia de ciertos marcadores bioquímicos en el suero y en la orina que resultan de la actividad en el hueso a través de todo el esqueleto (131).

Figura 5. Diferentes fases del remodelado óseo.



Fuente: Adaptado de Olmos, 2004.

Marcadores bioquímicos de recambio óseo (132,133).

FORMACIÓN	**RESORCIÓN**
Séricos o plasmáticos	
F. A total	F. A. tartrato-resistente
Isoenzima ósea de la F. A	Piridolinas
Péptidos de extensión del pro colágeno I (PICP)	
Osteocalcina	

Urinarios	Cociente calcio/creatinina Hidroxiprolina en orina Telopéptidos amino y Carboxiterminal del colágeno 1

Marcadores de Formación Ósea

Todos los marcadores comúnmente empleados para medir la formación ósea se miden en el suero. Los marcadores de formación ósea son:

a) Fosfatasa Alcalina en Suero (ALP): Existen 4 isoenzimas de fosfatasa alcalina: placentaria, intestinal, de células germinales y hepática/hueso/riñón. La isoenzima de fosfatasa alcalina encontrada en el hígado, huesos y riñones es el principal componente de esta enzima en el suero y es por ello que la medición de la actividad de fosfatasa alcalina total en el suero es un pobre indicador de la formación ósea.

En pacientes con osteoporosis pueden producirse incrementos ligeros en la actividad de fosfatasa alcalina debido a varias razones:

- El aumento en el remodelado óseo que ocurre inmediatamente después de la menopausia incrementa los niveles de actividad de fosfatasa alcalina aproximadamente 2 veces.
- Enfermedades que causan osteoporosis como el hiperparatiroidismo y la tirotoxicosis pueden elevar los niveles de fosfatasa alcalina.

- La presencia de fracturas u otras alteraciones localizadas del metabolismo óseo también pueden elevar los niveles de fosfatasa alcalina.

Se ha mejorado la especificidad de la medición de la fosfatasa alcalina mediante el empleo de pruebas específicas para la fracción ósea de la fosfatasa alcalina (B-ALP). Esto ha permitido disponer de una prueba rápida y sencilla para la identificación de pacientes con niveles altos de remodelado óseo.

b) Péptidos de extensión del procolágeno I (PICP): La colágena es sintetizada como procolágeno que contiene péptidos de extensión amino (N) y carboxi (C) terminales. Ambos son producidos en radios equimolares de colágeno, los cuales son liberados a la circulación y pueden ser determinados mediante anticuerpos policlonales específicos con inmunoensayos. Debe tomarse en cuenta que no todo el pro colágeno tipo I circulante procede del hueso, también forma parte de la piel, encías, tendones, cartílago, intestino, etcétera. La medición del péptido aminoterminal tiene sensibilidad diagnóstica de 83%, especificidad de 64% y eficiencia diagnóstica de 73%.

c. Osteocalcina: La osteocalcina es una proteína característica del hueso y la dentina. Es la proteína no-colágena más abundante en la masa ósea. La osteocalcina regula la homeostasis del calcio. Inhibiendo la precipitación de fosfato y calcio evitando la excesiva mineralización de la matriz ósea. La osteocalcina es producida por el osteoblasto, posterior a su síntesis, la mayor parte se incorpora a la matriz extracelular

del hueso, sin embargo, una fracción es liberada a la circulación donde puede ser medida.

La osteocalcina sérica se incrementa en condiciones asociadas con aumento del remodelado óseo, como en el hiperparatiroidismo primario o secundario y en la enfermedad de Paget. Los niveles séricos de osteocalcina generalmente son un buen indicador del ritmo de remodelado óseo cuando la resorción y la formación se encuentran acopladas. En casos como la osteoporosis posmenopáusica, donde la resorción y la formación se encuentran desacopladas, la osteocalcina sólo sirve como un marcador de formación ósea.

Marcadores de resorción ósea

La mayoría de los marcadores bioquímicos de resorción ósea pueden ser medidos en la orina, aunque algunos de ellos pueden medirse en sangre. La mayoría de los marcadores son resultado de la destrucción de la colágena tipo-l, que es uno de los componentes principales de la matriz y que alcanza cerca de 90% del contenido orgánico del hueso.

a). Fosfatasa Ácida Resistente a Tartrato (TRAP): Los osteoclastos contienen una fosfatasa ácida que puede ser distinguida de otras isoenzimas de fosfatasa ácida, pero es resistente a la inhibición por ácido tártrico. Esta fosfatasa ácida resistente a tartrato

(TRAP) juega un papel importante en la resorción ósea. Los niveles plasmáticos de TRAP están elevados en pacientes con enfermedades óseas metabólicas que cursan con un aumento en la velocidad del remodelado óseo. Es el único de los marcadores de remodelado que evalúa la actividad directa del osteoclasto ya que el resto de los marcadores de resorción son indicadores del grado destrucción de la matriz ósea. La medición de los niveles de TRAP es técnicamente difícil por lo que su utilidad en la práctica clínica ha sido limitada (106).

b). Piridinolina y Deoxipiridinolina: Una vez depositado en el hueso, las fibras de colágena forman enlaces estabilizadores. Los aminoácidos modificados que forman los enlaces son característicos de la colágena y de los módulos de elastina. La piridinolina y la deoxipiridinolina son los dos principales tipos de aminoácidos encontrados en estos enlaces, los cuales aumentan la fuerza y estabilidad de las cadenas de colágena. La piridinolina se encuentra principalmente en el cartílago y se encuentra en niveles bajos en la colágena del hueso.

En contraste, la deoxipiridinolina se encuentra casi exclusivamente en la dentina y en la colágena tipo-1 del hueso, siendo de esta manera un marcador excelente de pérdida ósea. La piridinolina y la deoxipiridinolina son liberadas de la matriz de las estructuras helicoidales de la colágena cuando la matriz ósea se degrada por acción de los osteoclastos y no son reutilizados para la síntesis de nuevas cadenas de colágena. Estas dos moléculas están presentes en la orina en dos formas: una

forma libre (aproximadamente 40%) y una forma ligada a péptidos (aproximadamente 60%). La medición de estas moléculas se realiza actualmente en muestra de orina en su forma libre por técnicas inmunoenzimáticas. Se ha logrado reducir la variabilidad de esta prueba midiendo estas moléculas en sangre.

La excreción urinaria de piridinolina y deoxipiridinolina aumenta con la edad y en los pacientes con ciertos estados patológicos, incluyendo el hipertiroidismo y la enfermedad de Paget.

c) Relación calcio/creatinina matinal: Es una medida indirecta de resorción ósea (128), ya que durante la etapa de destrucción del hueso, el calcio presente en el hueso pasa al líquido extracelular y de aquí al riñón. Hay que tener en cuenta que, el hallazgo de los niveles elevados de calcio en orina puede tener dos orígenes: óseo o renal, y es necesario descartar una anomalía renal para que éste parámetro evalúe correctamente el índice de resorción del hueso.

d)Hidroxiprolina e Hidroxilisina: La hidroxiprolina es una forma hidroxilada del aminoácido prolina y se encuentra principalmente en la colágena donde representa 13% de volumen del aminoácido. La hidroxiprolina libre excretada en la orina puede servir como un marcador de pérdida o elevar los niveles hidroxiprolina urinaria. En la actualidad la medición de hidroxiprolina urinaria es el menos empleado de los marcadores por varias razones:

- Los niveles de hidroxiprolina varían significativamente de día a día.
- La hidroxiprolina presente en las comidas puede alterar las mediciones. Para evitar los resultados inexactos debido a las fuentes dietéticas, sólo deben realizarse las mediciones en pacientes que han restringido su ingesta de colágena en las comidas a alimentos ricos en gelatina (ej. carnes, aderezos, helados) o después de ayuno la noche anterior.
- La prueba es difícil, requiere de una gran precisión y experiencia del laboratorio.

e) Enlaces Telopéptidos de Colágena: Aun cuando las moléculas de enlaces con piridinolina son productos relativamente específicos de la destrucción de colágena, estos enlaces también se pueden encontrar en p con carbono-terminal (CTX) y nitrógeno-terminal (NTX) son también fragmentos liberados durante la actividad de los osteoclastos y son marcadores potencialmente más específicos de la pérdida de colágena ósea. Las pruebas inmunoenzimáticas para los telopéptidos-N y telopéptidos-C en muestra de orina y sangre son indicadores sensibles y específicos de la resorción ósea. Los niveles de telopéptidos en sangre o en orina aumentan en pacientes con enfermedades óseas asociadas con aumento en la resorción (osteoporosis posmenopáusica) y disminuyen en pacientes con osteoporosis en respuesta a tratamiento antirresortivos

Las mediciones de telopéptidos al igual que los enlaces con piridinolina tienen como limitante un alto coeficiente de variación (CV) que alcanza hasta un 50% para

poder afirmar que los cambios observados son atribuidos al tratamiento y no a la variabilidad de la medición. El CV se ha reducido con la implementación de las mediciones en muestras de sangre, pero aun así el cambio mínimo significativo debe superar el 25% al interpretar los resultados (133).

Usos Potenciales de los Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo

Predicción de la Masa Ósea

Los marcadores bioquímicos evalúan el balance entre la resorción y formación del hueso y aun cuando los marcadores óseos generalmente correlacionan con la DMO, por lo tanto, estos marcadores no pueden, ni deben ser utilizados para diagnosticar osteoporosis pero si para predecir masa ósea.
Las mediciones de DMO por densitometría son más precisas para esto (134).

Predicción del Riesgo de Fractura

Esto representa tal vez el uso más interesante de los marcadores bioquímicos, porque en principio, la valoración del remodelado óseo nos podría dar información adicional sobre el riesgo de fractura más allá de la obtenida por la medición de la DMO. Varios estudios sugieren que el remodelado óseo puede ser un predictor independiente del riesgo de fractura (134).

El mecanismo mediante el cual el aumento del remodelado óseo afecta el riesgo de fractura incluye la exacerbación del ritmo de pérdida ósea, el deterioro de la micro arquitectura del esqueleto debido a perforaciones de las trabéculas y pérdida de los elementos estructurales del hueso, o una reducción en la fuerza ósea debida a un agrandamiento del espacio remodelado. El remodelado óseo evaluado por marcadores bioquímicos, parece tener un impacto significativo en el riesgo de fractura, independiente de la DMO.

Predicción de Pérdida Ósea

La deficiencia de estrógenos en la menopausia aumenta el ritmo de la remodelación del esqueleto, lo que resulta en una pérdida importante de hueso. Esto se traduce en un aumento significativo en el valor promedio de los marcadores de resorción y formación antes y después de la menopausia (134).

Selección de Pacientes para Terapia Antirresortiva.

Varios estudios indican que aquellos individuos con los niveles más altos de remodelado óseo parecen tener la mejor respuesta al tratamiento con antirresortivos (estrógenos, calcitonina o bifosfonatos).

Monitoreo de la Efectividad del Tratamiento

Este es tal vez el mejor uso establecido para los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Después de la iniciación del tratamiento con antirresortivos, hay una reducción significativa en los niveles de marcadores de resorción ósea entre 4 y 6 semanas y en marcadores de formación ósea en 2 a 3 meses. Estos marcadores de remodelado óseo pueden ser utilizados para identificar a aquellos pacientes en los que el tratamiento no es efectivo. Los antirresortivos deberían producir una reducción en los marcadores de resorción de entre 20% y 80%, dependiendo agente y el marcador.

Este uso de los marcadores bioquímicos ofrece una marcada ventaja sobre el uso del DMO para evaluar la efectividad del tratamiento, porque el intervalo entre las mediciones seriadas de DMO deben ser de por lo menos 12 meses antes de que pueda demostrarse un cambio significativo en la DMO o, establecer con certeza la falta de cambio en la DMO (134).

2.2.13. Paratohormona (PTH)

Definición y Metabolismo

La PTH es un poli péptido de 84 aminoácidos. Sin embargo, no es necesaria la

hormona intacta para que ejerza su actividad biológica. Los fragmentos amino terminales 1-34 tienen la misma actividad que la hormona intacta, en cambio, los fragmentos con menos de 34 aminoácidos pierden esa actividad (135).

Las células paratiroides sintetizan primero un precursor Pro-PTH con 6 aminoácidos adicionales amino terminales. La Pro-PTH es convertida en PTH en aproximadamente 24 minutos, tiempo que requiere su transporte por el Retículo Endoplasmático al Aparato de Golgi. Existe un depósito muy pequeño de PTH dentro de la célula. Apenas un 7% de este depósito de hallaría en forma de pro-PTH y normalmente no es liberada a la circulación; la pro-PTH carece de actividad biológica. Recientemente se ha descubierto que el mensajero ARN de la PTH modula la síntesis de un polipéptido más largo que la pro-PTH, la pre-pro-PTH, del que 25 aminoácidos adicionales son hidrolizados pocos segundos después de su síntesis.

Una vez sintetizada la PTH se acumula en los gránulos de secreción que atraviesan la célula, se unen a la membrana celular y liberan su contenido a la circulación. Este proceso de acumulación en gránulos secretorios hasta la liberación demora unos 30 minutos, pero posiblemente no sea imprescindible para la secreción de PTH, ya que la hormona podría ser secretada sin previa acumulación en gránulos (135).

El Calcio en sí tiene un pequeño efecto sobre el rango de síntesis de la Pro-PTH misma. El Calcio iónico regula el rango de degradación del péptido hormonal nuevo (Pro-PTH, PTH, o ambas) en la glándula durante la síntesis. La hipocalcemia es el principal estímulo para la secreción de PTH, el Ca a una concentración en suero, mayor a 2,5 mM (1,25 mM ionizado) inhibe la secreción de la hormona (2,5mM equivale a 10mg%). El Mg++ (Mg iónico) elevado inhibe y la disminución estimula la secreción de PTH. Esto ocurre en estado fisiológico normal, pero se observó que la administración de Mg produce en la glándula hiperactiva un aumento importante de la secreción. De todas maneras el ion Mg no ejerce un papel fisiológico en la regulación de la secreción de PTH (135).

Las paratiroides deben aumentar rápidamente la concentración de PTH en respuesta a la disminución de la concentración de calcio circulante, e inversamente, inhibir la liberación de hormona en respuesta en respuesta a un aumento indebido de la calcemia.

La concentración extracelular de calcio iónico controla todos los pasos de síntesis y liberación hormonal. Uno de los más importantes sería la degradación intracelular de la hormona sintetizada. Una elevación del calcio iónico extracelular estimula y una disminución inhibe la degradación de PTH. Este mecanismo sería el responsable del rápido incremento de hormona liberada en respuesta a una

hipocalcemia aguda, ya que la síntesis hormonal solo aumenta varias horas después del comienzo del estímulo (135).

La Pre-Pro-PTH es convertida en Pro-PTH por remoción del residuo metionil de NH2 terminal 1 por la Metil Aminotrasferasa, luego, la secuencia NH2 terminal (-29 a –7) de 23 aminoácidos es hidrolizada en segundos después de la síntesis. Esta conversión ocurre durante el transporte del polipéptido dentro de la cisterna del Retículo Endotelial Rugoso.

Veinte minutos después de la síntesis, la Pro-PTH llega a la región del Aparato de Golgi y es convertida en PTH por remoción del residuo NH2 terminal hexa-peptido. La PTH es depositada en el gránulo secretorio y parcialmente degradada en la célula. 4 cuando la secreción es suprimida por un aumento en la concentración de Ca++, o 5 descargada en el LEC en respuesta a una disminución en la concentración de Ca++ (100). Dentro de lo que puede considerarse como los límites de concentración normal del calcio circulante (9 a 10,5 mg/100ml) la variación en la secreción de PTH es relativamente reducida. En cambio, la velocidad de secreción aumenta con rapidez al disminuir la calcemia por debajo de 9,0 mg/100ml. El ritmo máximo de secreción de PTH se logra al alcanzar la calcemia un nivel de alrededor de 6 mg/100ml, no obteniéndose mayor respuesta aunque la disminución de calcio continúe disminuyendo (135).

La hormona intacta secretada por la glándula es hidrolizada en el hígado y en el riñón con formación de dos fragmentos, el NH2 terminal, con actividad biológica sobre todos los efectores y vida media muy breve, y el CO-OH terminal biológicamente inactivo, con vida media prolongada y solo degradable por filtración glomerular y reabsorción tubular en el riñón. La concentración de Calcio regularía la formación periférica de los fragmentos activos. La concentración de PTH biológicamente activa, es de alrededor de 11 pg/ml, con un rango de 3 a 29 pg/ml(135).

Acciones fisiológicas de la PTH

El papel fisiológico fundamental de la PTH es el de mantener un tenor adecuado de calcio en el compartimento extracelular. Para cumplir esta función la PTH actúa:

a) Sobre el esqueleto, a través de una serie de mecanismos complejos que efectúan el modelamiento y remodelamiento óseo y el pasaje de calcio a través de la membrana ósea. La PTH actuaría sobre tres procesos óseos:

1) Sobre los osteocitos de superficie y el intercambio de Calcio entre el Líquido Extracelular Óseo (LEC) y el sistémico.
2) Sobre los osteocitos de profundidad.
3) Sobre el remodelamiento y modelamiento óseos a través de los osteoclastos y osteoblastos.

Alrededor de los osteocitos profundos existe un tejido óseo perilacunar poco estructurado y metabólicamente activo. Este metabolismo está regulado por los niveles de PTH. Un aumento rápido en la concentración de esta hormona determina una resorción de la matriz y disolución mineral. El incremento sostenido de la secreción de PTH lleva a aumentar el espacio perilacunar, con posibilidad de que estos espacios confluyan entre sí. La respuesta más temprana de las células óseas a la PTH es una entrada de los iones Ca++ y una activación de la adenilciclasa de la membrana (135).

La PTH actúa sobre los osteocitos de superficie obrando entonces en la modulación del intercambio del Ca++ entre los líquidos extracelulares. Provoca el aumento del pasaje del Ca++ óseo a la circulación. Claro está que para que el Ca++ pueda realizar este pasaje debe generarse ácidos orgánicos en los osteocitos, inducido por la PTH. Baja concentración de PTH activa los osteoclastos que están en reposo. Si dicha concentración aumenta hay mayor diferenciación de las células progenitoras a osteoclastos. Pero al mismo tiempo la PTH actúa sobre el proceso de la formación ósea. A dosis mayores disminuye el número de osteoblastos y por lo tanto la síntesis de colágeno, pero luego de unos días aumenta el número de osteoblastos y aquella síntesis.

La consecuencia de todos estos procesos es que los osteocitos de superficie aumentan su transferencia de Ca++ desde el líquido extracelular del hueso hasta la

circulación, que los osteocitos profundos provocan la resorción del tejido óseo perilacunar y que las células progenitoras se transforman en osteoclastos provocando el aumento de unidades de remodelamiento y el incremento de la velocidad de recambio del hueso (135).

b). Sobre el riñón aumentando la resorción tubular de Calcio y disminuyendo la de Fósforo.

c) Sobre el metabolismo de la vitamina D, estimulando la síntesis del 1,25(OH)2 D3 y secundariamente, la absorción intestinal de Calcio.

2.2.14. Densimetría Ósea (DMO).

El concepto de masa ósea es fundamental ya que está en relación directa con la debilidad o fortaleza del esqueleto. El "pico de masa ósea" se alcanza alrededor de la treintena, cualquier factor que afecte a su adquisición o que contribuya a su pérdida en edades más tardías van a aumentar la posibilidad de padecer la enfermedad de la osteoporosis (136).

Numerosos han sido los métodos desarrollados para la valoración de la masa ósea, siendo la absorciometria dual de Rayos X (DEXA), considerada en la actualidad, como el "patrón de referencia". En la valoración del esqueleto axial y

periférico, se obtiene información que a través de su interpretación estadística, ha permitido correlacionar los valores de densidad mineral con el "riesgo y la prevalencia de fracturas".

Las fracturas son un punto evolutivo de un proceso en el que están implicados distintos factores de riesgo asociados a una baja masa ósea (137). El objetivo de la densitometría es cuantificar la densidad de la masa mineral ósea (hidroxiapatita de calcio) en un medio que contiene grasa, musculo y médula ósea, además del mineral y otros componentes (138).

La Densitometría basada en rayos X utiliza como fuente de energía fotones procedentes de un tubo de rayos X y compara la atenuación de los rayos X en el tejido medido con la atenuación del sistema de referencia conteniendo una muestra mineral de composición conocida, el cual en la mayoría de sistemas es la hidroxiapatita de calcio (138).

El término "atenuación" de rayos X se refiere a como se remueven los fotones en el haz de rayos X al atravesar los tejidos; y es determinada básicamente por la densidad y el espesor del tejido. Si el grado de atenuación puede ser cuantificado, es posible también valorar cuantitativamente la densidad del tejido.

En el sistema de absorciometria dual de rayos X (DXA) la densidad mineral ósea es valorada en una localización específica y la imagen obtenida se basa en la atenuación de dos haces de rayos X de diferente energía (alta y baja), valorando la atenuación de dos energías de fotón diferentes. A baja energía la atenuación del hueso es mayor, mientras que a alta energía la atenuación del hueso es similar al tejido blando (139). La Society for Clinical Densitometry (ISCD), recomienda la realización de Densitometría ósea completa (escaneo de 2 áreas centrales: columna AP y cadera, para establecer diagnóstico para osteoporosis / baja masa ósea; sin embargo en caso de que por cualquier razón la columna o cadera no puedan ser evaluadas, se debe de escanear el antebrazo (medio tercio o radio 33% y región ultradistal). En el escaneo de estas áreas existe una región de interés que define el área anatómica en la cual específicamente se valora la densidad mineral con propósitos diagnósticos (140).

Una Densitometría ósea central (DMO) nos informa sobre:

a) Concentración mineral ósea (grs.): Cantidad de mineral en grs contenido en un segmento óseo por cm lineales (grs/cms)
b) Valor absoluto de área escaneada (cm^2)
c) Valor de DMO (CMO/ AREA = (grs/cm^2): Gramos dividido entre el área de la estructura ósea explorada. (grs/cm^2).
d) Valor de T-score: Comparación en (DE) del valor obtenido por el paciente con el promedio de la densidad obtenida en adultos jóvenes normales.

e) Valor de Z-score: Comparación en (DE) del valor obtenido por el paciente con el promedio de la densidad obtenida en individuos normales de la misma edad y sexo (140).

Indicaciones de la Densitometría ósea

Posición Oficial de la ISCD-2003

- Mujeres mayores de 65 años.
- Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factor de riesgo para osteoporosis.
- Varones de 70 o más años de edad.
- Adultos con fractura (s) por fragilidad**.**
- Adultos con alguna condición o enfermedad que se asocie con masa ósea baja o pérdida de hueso.
- Cualquier persona en la cual se ha considerado iniciar tratamiento para osteoporosis.
- Monitorizar efecto de tratamiento para osteoporosis.
- Cualquier persona que sin estar recibiendo tratamiento para osteoporosis la evidencia de una masa ósea baja podría decidir inicio de tratamiento.

142

2.3. Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidad de medida	Escala
Sexo	Género al cual pertenece.	Femenino Masculino	Puntaje	Nominal
Edad	Años de vida.	>18	Puntaje	De razón ò Proporción
Co-Morbilidad	Enfermedades de base que presenta el paciente obeso.	Cardiovasculares, Endocrinológicas, Inmunológicas, Hepáticas, otras	Puntaje	Nominal
Índice de Masa Corporal (IMC)	Relación Peso/Talla.	Obesidad grado I Obesidad grado II Obesidad grado III Obesidad grado IV (Súper obesidad) Obesidad grado V (Súper superobesidad)	(Kg/m²)	30 -34,9 35 -39,9 ≥ 40 ≥ 50 ≥ 60
Exposición al sol	Test de exposición al sol. Modificada adaptada a nuestras condiciones climatológicas. Validada por expertos.		Puntaje	Razón o proporción
Vitamina D	Niveles séricos de 25(OH) vitamina D, que presenta el paciente.	Deficiencia severa Deficiencia Insuficiencia Adecuado	(ng/ml)	0 -10 10 -20 21 -30 > 30
Perfil Metabólico Óseo	Parámetros bioquímicos séricos y urinarios relacionados con el metabolismo óseo.	Calcio sérico Calcio urinario Relación calcio/creatinina	(mg/dl)	9,2 - 11 Hasta 0,2

		Fósforo sérico		2,5 -5,6
		Fósforo urinario		
		Reabsorción tubular de fosfato		>85%
		Fosfatasa alcalina T	(U/L)	13 – 43
		Paratohormona (PTH)	(pg/ml)	15 -65
		C-Telopéptido (CTX)	(ng/ml)	0,12-0,40
		Creatinina sérica	(mg/dl)	0,4 -1,3
Densitometría Ósea	Medición de la densidad mineral ósea	Normal	(grs/cm²)	(+1 a -1) DS
		Osteopenia		(-1,1a-2,49)DS
		Osteoporosis **(T-Score)** (Pac >40 años o ♀ cuya menopausia ocurrió antes de esta edad)		≥ -2,5DS
		Baja masa ósea para la edad **(Z-Score)** (Pac < 40 años y ♀ quienes no haya ocurrido la menopausia).		>-2 DS

144

2.4. Definición de Términos.

Masa ósea normal: cuando el T-score se encuentra entre valores que van desde (+1 hasta -1DS).

Osteopenia: Cuando el T-score se encuentra entre valores que van desde (-1 hasta -2,49DS).

Osteoporosis: Cuando el T-score es igual o por debajo de (-2,5DS).

Baja masa ósea: Término usado para definir disminución de la densidad mineral ósea en pacientes jóvenes (< 40 años) sin menopausia, al ser comparados con sujetos sanos de igual edad y sexo. Mediante z-score.

2.5. Principios bioéticos y legales de la investigación

Las investigaciones clínicas incorporan sus principios bioéticos y legales guiadas mediante el denominado Código de Núremberg, promulgado en 1947 y en las declaraciones relacionados con la ética de la investigación médica, incluyendo la Declaración de Helsinki (1964), con revisiones en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996) y Edimburgo (2000) (141).

El desafío para la ética de la investigación internacional es aplicar principios éticos universales a la investigación biomédica en un mundo multicultural, con una multiplicidad de sistemas de salud y una variación considerables en los estándares de atención de salud. Las pautas consideran que la investigación en seres humanos no debe violar ningún estándar ético universalmente aplicable (respeto por las personas con su autonomía y la protección que merecen si está disminuida; beneficencia, maximizando el beneficio y minimizando el daño; justicia, especialmente la distributiva, es decir, una distribución equitativa de cargas y beneficios de los participantes en la investigación con especial distinción en la vulnerabilidad, pero reconocen que, en cuanto a la autonomía individual y el consentimiento informado, deben tomarse en cuenta los valores culturales y al mismo tiempo respetar del todo los estándares éticos. En la presente investigación el derecho a la autonomía se implementará a través del consentimiento informado (141).

2.6. Bases Legales

Las bases legales que sustentan la presente investigación son:

Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (142).

En sus artículos Nº 46 y Nº 83 en la cual se establece que: Toda persona tiene derecho a que se respete su integridad física, psíquica y moral, en consecuencia:

1. Ninguna persona puede ser sometida a penas, torturas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. Toda víctima de tortura o trato cruel, inhumano o degradante practicado o tolerado por parte de agentes del Estado, tiene derecho a la rehabilitación.
2. Toda persona privada de libertad será tratada con el respeto debido a la dignidad inherente al ser humano.
3. Ninguna persona será sometida sin su libre consentimiento a experimentos científicos, o a exámenes médicos o de laboratorio, excepto cuando se encontrare en peligro su vida o por otras circunstancias que determine la ley.

La salud es un derecho social fundamental, obligación del Estado, que lo garantizará como parte del derecho a la vida. El Estado promoverá y desarrollará políticas orientadas a elevar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso a los servicios. Todas las personas tienen derecho a la protección de la salud, así como el deber de participar activamente en su promoción y defensa, y el de cumplir con las medidas sanitarias y de saneamiento que establezca la ley, de conformidad con los tratados y convenios internacionales suscritos y ratificados por la República.

Ley del Ejercicio de la Medicina (143).

En el artículo Nº 24 del capítulo IV relacionado a los "Deberes generales de los médicos": El cual determina que la conducta del médico se regirá siempre por

normas de probidad, justicia y dignidad. El respeto a la vida y a la persona humana constituirá, en toda circunstancia, el deber principal del médico: por tanto, asistirá a sus pacientes atendiendo sólo a las exigencias de su salud, cualesquiera que sean las ideas religiosas o políticas y la situación social y económica de ellos.

Código de Deontología Médica (144).

En sus artículos Nº 1 y Nº 2 de los "Deberes Generales de los Médicos"

Los cuales señalan: El respeto a la vida, dignidad y a la integridad de la persona humana constituyen en todas las circunstancias el deber primordial del médico. El médico debe considerar como una de sus obligaciones fundamentales el procurar estar informado de los avances del conocimiento médico. La actitud contraria no es ética, ya que limita en alto grado su capacidad para suministrar al paciente la ayuda requerida.

"De los Derechos y Deberes de los Enfermos" en sus artículos Nº 69 y 70 donde se señala que el enfermo tiene derecho a:

1. Exigir a los médicos que lo asisten y de los demás integrantes del equipo de salud, un elevado grado de competencia profesional y a esperar de los mismos una conducta moral irreprochable.
2. Ser atendido en forma respetuosa y cordial por el médico y por los demás integrantes del equipo de salud.

3. Ser informado de la naturaleza de su padecimiento, de los riesgos inherentes a la aplicación de los procedimientos diagnósticos y a conocer las posibles opciones.
4. Recibir la información necesaria para dar un consentimiento válido (libre), previo a la aplicación de cualquier procedimiento diagnóstico o terapéutico.
5. Que se respete su intimidad, violada con elevada frecuencia al hallarse recluido en instituciones docente-asistenciales.
6. Que se respeten sus confidencias y a que las discusiones concernientes a la información que ha suministrado, exámenes practicados y estado de salud, se conduzcan con discreción y carácter confidencial.
7. Rechazar su participación en procedimientos de investigación en seres humanos y a conocer el reglamento de la institución donde se halla, incluyendo las regulaciones concernientes a sus limitaciones personales.

Y que el enfermo debe:

1. Cumplir cabalmente las prescripciones del médico y no permitir se le persuada a tomar medicamentos sugeridos por profanos.
2. Abstenerse de solicitar otra opinión profesional sin el consentimiento expreso de su médico tratante, ya que si los médicos no actúan concertadamente pueden producirse efectos indeseables.
3. Comunicar en forma cortés su decisión al médico tratante cuando decide prescindir de sus servicios profesionales.

4. Tener presente, en sus relaciones con el médico, que la pura retribución pecuniaria nunca compensará la acción profesional del mismo.

Y por último lo relacionada a la Investigación en los Seres Humanos en sus artículos Nº 191 - 203 donde se describe que la investigación clínica debe inspirarse en los más elevados principios éticos y científicos y no debe realizarse si no está precedida de suficientes pruebas de laboratorio y del correspondiente ensayo en animales de experimentación. La investigación clínica es permisible cuando es realizada y supervisada por personas científicas calificadas y sólo puede efectuarse cuando la importancia del objetivo guarda proporción con los riesgos a los cuales sea expuesta la persona.

El médico responsable de la investigación clínica debe tomar precauciones especiales cuando la personalidad del sujeto pueda alterarse por el empleo de drogas o por cualquier otro factor implícito en la experimentación.

En el tratamiento del paciente, el médico puede emplear nuevos procedimientos terapéuticos si después de un juicio cuidadoso, considera probable el restablecimiento de la salud o el alivio del sufrimiento. El sujeto debe hallarse bien informado de la finalidad del experimento y de sus riesgos y dar su libre consentimiento. En caso de incapacidad legal o física, el consentimiento debe

obtenerse por escrito del representante legal del paciente y a falta de éste, de su familiar más cercano y responsable.

Sólo cuando involucra valor terapéutico para el paciente es válida la utilización del método que, simultáneamente, implique investigación clínica y procedimiento terapéutico con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos. En caso de investigación clínica con fines científicos en sujetos sanos es deber primordial del médico:

1. Ejercer todas las medidas tendentes a proteger la vida y la salud de la persona sometida al experimento.
2. Explicar al sujeto bajo experimentación, la naturaleza, propósito y riesgos del experimento y obtener de éste, por escrito, el libre consentimiento.
3. Asumir no obstante el libre consentimiento del sujeto, la responsabilidad plena del experimento que debe ser interrumpido en cualquier momento en que el sujeto lo solicite.

La investigación en sujetos subordinados a un grupo jerárquicamente estructurado, exige muy cuidadosa consideración, ya que la "buena voluntad" del sujeto puede hallarse influida por determinadas expectaciones, justificadas o no, de beneficio adicionales. Ejemplos de tales grupos son los estudiantes de medicina y de enfermería o personal subordinado de laboratorio, personal hospitalario, empleados de la industria farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y prisioneros.

La responsabilidad por las investigaciones de carácter epidemiológico, al no ser posible la obtención del consentimiento individual, será de la entera responsabilidad de las autoridades oficiales en el campo de la salud. No obstante, deben emplearse todos los medios posibles para informar a la comunidad los objetivos de la investigación, las ventajas esperadas y los posibles riesgos e inconveniencias. La revisión de los protocolos de investigación y la autorización para su ejecución debe ser realizada por los Comités Institucionales de Ética, Integrados por pediatras, psiquiatras, clínicos de otras especialidades y farmacólogos clínicos especialmente calificados para encarar el problema de la investigación en sujetos que carecen de capacidad para suministrar un consentimiento válido.

Los deberes y derechos del paciente general y del quirúrgico en particular deben ser de conocimiento obligatorio al momento de ingresar al centro de salud y durante la hospitalización. Esto pudiese optimizar la calidad de la atención del enfermo toda vez que permitiría el protagonismo del paciente en su proceso salud-enfermedad.

CAPITULO III

MARCO METODOLÒGICO

3.1. Abordaje de la investigación.

Enfoque: Empírico Analítico

Matriz Epistémica: Positivista

Fundamento: Positivismo lógico.

Fin Último: Explicación - Control.

Paradigma: Empírico – Analítico

Naturaleza del fenómeno de estudio: Producto de la relación causa – efecto, en un fenómeno el cual es medible y comparable.

Origen del conocimiento: Positivismo**,** sistema filosófico basado en la experiencia y el conocimiento empírico de los fenómenos naturales, tuvo a Augusto Comte como su máximo exponente, con notable influencia en el siglo XIX, aunque algunos de los conceptos positivistas se remontan a los filósofos David Hume, Saint Simon y el filósofo alemán Emmanuel Kant (145). Esta matriz epistémica responde a una visión mecanicista-reduccionista de la realidad, donde se aísla el objeto de estudio con la finalidad de analizarlo; una vez analizado, se procede a ensamblar las partes para

explicar su funcionamiento como unidad. Su fin último es controlar la realidad, aprehenderla y dominarla (146).

El investigador se separa del objeto de estudio, no ejerce influencia sobre éste y propugna la objetividad del conocimiento, el determinismo de los fenómenos, la experiencia sensible, la cuantificación aleatoria de las medidas, la verificación y comprobación empírica, reduciéndose a un seguidor de regla (146).

Pensamiento General: Positivista.

Supuesto Paradigmático: El bypass gástrico induce modificaciones en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo de pacientes obesos.

Propósito Teológico: Teorizar sobre las implicaciones que induce el bypass gástrico en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo de pacientes obesos.

3.2. Tipo y diseño de la investigación

La investigación fue de carácter descriptivo-correlacional, diseño no experimental, longitudinal, tipo panel.

Descriptivo ya que como señala Dankhe (147), en la investigación se describe una situación u evento, es decir, como es y se manifiesta determinado fenómeno. Se busca

especificar propiedades importantes del objeto de estudio y posteriormente analizarlas. Se mide y evalúan diversos aspectos, dimensiones o componentes del fenómeno a investigar. La descripción puede ser más o menos profunda, pero en cualquier caso se basa en la medición de uno o más atributos del fenómeno descrito.

Correlacional tiene como objetivo medir el grado de relación que existe entre dos o más conceptos o variables, en un contexto en particular. Saber cómo se puede comportar un concepto o variable conociendo el comportamiento de otra u otras variables relacionadas. En el caso de que dos variables estén correlacionadas, ello significa que una varía cuando la otra también varía y la correlación puede ser positiva o negativa (147).

Diseño no experimental ya que como señala Kellinger (147), se observará el fenómeno tal y como se da en su contexto natural para luego analizarlo.

Longitudinal debido a que el interés en la investigación es analizar cambios a través del tiempo en determinadas variables o en las relaciones entre éstas. Este tipo de diseño permite recolectar datos a través del tiempo en puntos o periodos especificados, para hacer inferencias respecto al cambio, sus determinantes y consecuencias. **Tipo Panel,** debido a que el mismo grupo específico de sujetos es medido en todos los tiempos o momentos (147).

3.3. Población y Muestra.

Población: Estuvo conformada por todos los pacientes obesos que acudían a la consulta de un especialista en cirugía bariátrica metabólica en el Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez .Valencia. Edo. Carabobo.

Muestra: Estuvo conformada por los pacientes obesos con criterios de selección para cirugía bariátrica (bypass gástrico) que acudían a esa consulta en el periodo comprendido entre Febrero- Mayo 2013. Que cumplieran con los criterios de inclusión y consentimiento informado.

3.4. Criterios de Inclusión.

a) Pacientes que cumplieran los criterios de selección para cirugía bariátrica (bypass gástrico) **(**Tabla 1).

b) Consentimiento informado. (Ver anexo A)

3.5. Criterios de Exclusión.

a) Pacientes que no cumplieran los criterios de selección para cirugía bariátrica (bypass gástrico).

b) Pacientes que no acepten entrar en el estudio.

3.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

La información se obtuvo, a través de la aplicación de un instrumento de recolección de datos a cada uno de los pacientes, elaborada por el autor. La cual estuvo conformada por 5 secciones que incluyó lo concerniente a: (Ver anexo B).

1) Datos generales tales como (nombre, edad, sexo, dirección, teléfono y correo electrónico).

2) Datos descriptivos que involucro: Características Clínico–epidemiológicas:

2.1 Antecedentes (Co-morbilidades);

2.2 Exposición al sol (Test de exposición al sol modificado, adaptado a nuestras condiciones climatológicas. Validada por expertos.)

La información de exposición al sol se obtuvo a través de la aplicación de un cuestionario a cada uno de los pacientes antes del bypass gástrico y al año posterior al mismo. Estuvo conformada a su vez por 5 secciones que involucró:

a) Fototipo de piel

Fototipo I: _____ Fototipo IV: _____

Fototipo II: _____ Fototipo V: _____

Fototipo III: _____ Fototipo VI: _____

Basado en la clasificación del Dr. T. Fitzpatrick que es la más utilizada y se encuentra vigente en la actualidad. Esta escala categoriza la piel de una persona de

acuerdo a su tez, color de cabello, propensión al bronceado y su tolerancia a la luz solar; los llamados fototipos cutáneos:

- FOTOTIPO I: piel rosada y/o muy pálida, cabello pelirrojo o rubio, ojos claros. Presenta muchas pecas; siempre se queman, nunca broncean. Común en escandinavos y célticos. Necesita protección máxima (FPS 50+)

- FOTOTIPO II: piel clara, cabello rubio, pelirrojo o castaño claro, ojos claros o pardos. Presenta varias pecas; siempre se quema, broncea ligeramente. Común en personas provenientes del Cáucaso. Necesita protección máxima (FPS 50+).

- FOTOTIPO III: piel clara tirando a morena, cabello y ojos de cualquier color. Presenta pocas pecas; puede quemarse ligeramente, broncea progresivamente. Común en personas provenientes de Europa Central, algunos mediterráneos con matiz olivo y asiáticos con matiz amarillo claro. Necesita protección alta (FPS 30-50).

- FOTOTIPO IV: piel morena clara, cabello castaño, ojos marrones. No presenta pecas; rara vez se quema, siempre broncea bien. Común en mediterráneos con matiz café claro, asiáticos con matices amarillo claro o café claro, latinos con matiz olivo y personas provenientes del Medio Oriente con matices olivo o café claro. Necesita protección moderada (FPS 30).

- FOTOTIPO V: piel morena oscura, ojos y cabello color marrón oscuro o negro. No presenta pecas; muy difícilmente se quema, broncea fácilmente. Común en personas provenientes del Medio Oriente con matiz café oscuro, asiáticos con matiz café y latinos con matiz caramelo oscuro. Necesita protección mínima (FPS 15).

- FOTOTIPO VI: piel negra, ojos y cabello color marrón muy oscuro o negro. No presenta pecas; nunca se quema, broncea muy fácilmente. Común en personas de raza negra como los Africanos y los Afroamericanos. Necesita protección mínima (FPS 15) (148).

La dosis de irradiación necesaria para la producción saludable de vitamina D en la piel depende del Fototipo cutáneo al igual que ocurre para la producción del eritema. Cuanto más oscura es la piel mayor es la dosis solar necesaria (149). Este es un hecho muy significativo, ya que en latitudes altas, con baja insolación los niveles de vitamina D en la población son inversamente proporcionales al Fototipo (150); esto es debido a que la melanina compite con los fotones activos para la producción de vitamina D.

Fitzpatrick, T. B. (1975). "Soleil et peau" [Sun and skin].Journal de Médecine Esthétique (in French) (2): 33–34

b) Áreas del cuerpo expuestas al sol para producir vitamina D

	Si: 1 (Nx1)	**No: 0 (Nx1)**
Cara		
Tórax anterior		
Tórax posterior		
Miembros superiores		
Miembros inferiores		

La OMS recomienda exponer la cara y los brazos (151). Dobbinson S, et al en su estudio: De la exposición al sol y protección solar en niños: prevalencia en Australia y factores relacionados (152), sugieren que la exposición de la cara, manos y miembros superiores es suficiente para producir niveles adecuados de vitamina D.

Contrariamente a la opinión popular, el organismo no puede producir suficiente vitamina D del sol al menos que tenga más áreas del cuerpo expuestas y no solo la cara y las manos. De hecho, se sugiere al menos que entre el 20 y 40 por ciento de su superficie corporal debe estar descubierto para poder optimizar la producción de vitamina D (153). En base a lo expuesto los autores incluyen todas las áreas posibles de exposición al sol, para de esta forma determinar en los pacientes de estudio su frecuencia.

c) **Tiempo de exposición al sol expresado (en minutos)**

Tiempo de exposición al sol (minutos)
< 20 minutos (0 pts.)
≥ 20minutos (1 pts.)

Está bien establecido que el sol es una fuente importante de vitamina D como los rayos UVB de la luz solar gatillo fabricación de vitamina D3 en la piel. Sin embargo, hay poca información disponible acerca de cómo es necesaria mucha luz solar para producir suficiente vitamina D3, para mantener los niveles de calcitriol séricos adecuados, para formar y mantener los huesos fuertes y sanos. Por otro lado, hay mucha evidencia en torno a los peligros de la exposición excesiva a la luz solar y su papel en la causa de cáncer de piel. Ha habido mucha discusión acerca de cómo lograr un equilibrio entre exponerse a la luz solar suficiente para mantener los niveles

adecuados de vitamina D y evitar un aumento en el riesgo de cáncer de piel (152-154,155).

Un número de organizaciones de salud pública señalan que debe haber un equilibrio entre los riesgos de tener demasiado y los riesgos de tener muy poca luz solar. Existe un consenso general que las quemaduras de sol siempre deben ser evitadas (156).

La mayoría de las personas de piel blanca producirán la cantidad máxima de vitamina D en solo 10-20 minutos, o, una vez más cuando la piel se empiece a poner de color rosa ligero. Entre más oscuro sea su color de piel, más tiempo necesitara exponerse al sol para optimizar la producción de vitamina D. Los afro-americano, necesitan, tal vez un 20 por ciento más exposición que las personas de piel blanca (153).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda exponerse al sol durante unos 30 minutos al día, evitando quemarse, para lograr una producción adecuada de vitamina D. Cualquier excedente de esta vitamina liposoluble producido durante la exposición al sol puede almacenarse en el tejido graso para su uso posterior. Es imposible obtener demasiada vitamina D a través de la exposición solar debido a la existencia de un mecanismo autorregulador que provoca en los análogos no activos de la vitamina D la descomposición inducida por el calor (157).

Es por ello que se consideró un valor intermedio de (20 minutos) de exposición al sol como punto de corte en base a lo sugerido por OMS y otras organizaciones públicas consultadas al respecto así como también considerando el Fototipo de piel.

d) **Momento de exposición al sol (por semana).**

Número de veces que se expone al sol en una semana
< 2 veces a la semana (0 pts.)
≥2 veces a la semana (1pts.)

La exposición al sol dos a tres veces a la semana es suficiente para producir los requerimientos corporales de esta vitamina. Es necesario que el sol alumbre sobre la piel de la cara, los brazos, la espalda o las piernas (sin protector solar), sin embargo, debido a que la exposición a la luz solar es un riesgo para el cáncer de piel, se recomienda el uso de protector solar después de unos cuantos minutos en el sol(158).

Para la mayoría de las personas, la exposición al sol es una manera fácil y confiable de obtener vitamina D. La exposición al sol de la cara, los brazos, y las piernas dos o tres veces por semana y por un cuarto del tiempo, tomaría desarrollar una quemadura de sol leve, y esto sería suficiente para que la piel produzca suficiente

vitamina D. El tiempo necesario de exposición varía con la edad, el tipo de piel, la estación del año, la hora del día, etc. (159).

La piel produce vitamina D al exponerse directamente a la luz solar; sin embargo, no hay un criterio uniforme de cuánto tiempo debería una persona exponerse al sol. Los Institutos Nacionales de la Salud en los Estados Unidos recomiendan entre 10 y 30 minutos sin protector solar tres veces a la semana, y permitiendo que la cara, brazos, espalda y piernas queden expuestas. Una exposición mayor y sin protector solar puede aumentar el riesgo de cáncer de piel (160).

En base a lo anteriormente expuesto es por lo que se consideró 2 veces a la semana como punto de corte.

e) Uso de protección solar.

	Si (0pts)	No (1Pts)
Sombrero/Gorra		
Camisa cerrada		
Pantalones		
Lentes		
Cremas protectoras		

La OMS recomienda una serie de medidas sencillas que se deben tomar para protegerse del sol, entre ellas se encuentran: la sombra, las gafas de sol, las prendas

de vestir, los sombreros y además, sugiere necesario aplicarse una crema con filtro solar en las partes del cuerpo que quedan al descubierto, como el rostro y las manos. Nunca debe utilizarse la crema con filtro solar para prolongar la exposición al sol. Aunque los protectores solares pueden bloquear casi por completo la producción inducida solar de pre vitamina D3 cutánea por razones teóricas o si se administra en condiciones estrictamente controladas, en la práctica no se han demostrado y esto se debe principalmente a las deficiencias en su aplicación a la piel y porque las personas que utilizan protectores solares también pueden exponerse a más sol (161).

Por ello fue considerado estas medidas en la quinta categoría del cuestionario: Uso de protección solar.

A cada sección del cuestionario se le asignó un puntaje y de acuerdo a ello se consideró exposición inadecuada < 4 pts.; adecuada: entre 4-8pts y excesiva > 8 pts.

Resultado total del cuestionario de exposición al sol:

- Inadecuado: ≤ 4 pts. _____
- Adecuado: > 4 hasta 8 pts. _____
- Excesivo: > 8 pts. _____

Luego de este análisis el presente cuestionario fue evaluado por 3 expertos en el área de la dermatología y endocrinología los cuales posterior a aplicar la prueba de confiabilidad por el método Alfa de Combrach lo consideraron aprobado para la

aplicación, ya que cumple con los requisitos metodológicos para la consecución del trabajo.

3) **Datos clínicos**. Se hizo mediciones de peso (kg) utilizando (Báscula de plataforma), talla (mts) utilizando un tallìmetro, se calculó el IMC (Quetelet) a través de la fórmula IMC= Peso (kg)/ Talla² (m), y se ubicó al sujeto de estudio según resultado, en la clasificación del IMC (SEEDO, ASBS, SECO):
Sobrepeso (IMC 25-29 Kg/m2); Obesidad grado I (IMC 30-34 Kg/m2); Obesidad grado II (IMC 35-39,9 Kg/m2); Obesidad grado III IMC ≥ 40); Obesidad grado IV (IMC >50) y Obesidad grado V (IMC > 60).

4) **Estudios paraclínicos**:

4.1. Laboratorio. Se registró los valores obtenidos de las mediciones séricas realizadas de Vitamina D y perfil metabólico óseo (Calcio sérico, relación calcio/creatinina, fosforo sérico, creatinina, Fosfatasa alcalina, CTX, PTH) y urinarias (Calcio urinario, fósforo urinario, reabsorción tubular de fosfato), de pacientes obesos previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico.

4.2 Densitometría ósea. Se registraron los valores obtenidos en la densitometría ósea previo y al año del bypass gástrico: Cuello Fémur Izquierdo (Grs/ cm² (Tscore-Zscore); Columna Lumbar L1-L4 (Grs/cm² (Tscore-Zscore); Antebrazo,

región 33% (Grs/cm² (Tscore-Zscore) y Antebrazo región ultradistal (Grs/cm² (Tscore-Zscore).

5) **Fecha del bypass gástrico.**

3.7. Metodología para la determinación de los parámetros de laboratorio

Para la realización de pruebas bioquímicas séricas (Calcio, fósforo, Fosfatasa alcalina, creatinina, Vitamina D, PTH y CTX) se tomaron muestras de sangre en ayunas (10 ml) la extracción se realizó por punción venosa (sangre venosa) de las venas del pliegue del codo (mediana basílica, mediana cefálica radial o cualquier otra vena sobresaliente), se colocó un torniquete alrededor del brazo del paciente por encima del codo y se apretó moderadamente. Una vez aplicado éste, el paciente debía abrir y cerrar la mano y luego mantenerla apretada para prolongar la dilatación de las venas, el menor tiempo posible. Se limpiaba la piel y se dejaba secar, luego con los dedos índice y pulgar se fijó la vena seleccionada, luego se punzo la piel y la vena con la aguja, se colocó el bisel de aguja hacia arriba formando un ángulo agudo con la superficie del brazo, se retiró el torniquete, sin moverse se extrajo la cantidad de sangre, luego se centrifugó la muestra para separación del suero, luego se dividieron en varias alícuotas y las que no se iban a procesar inmediatamente (Vitamina D, PTH,CTX), fueron congeladas a -30◦C hasta su procesamiento.

Para las pruebas bioquímicas urinarias (Calcio, fósforo y creatinina), se empleó una muestra de orina de la segunda micción matutina, emitida 2 horas después de la primera. Estas pruebas fueron determinadas a través de los siguientes métodos:

- Calcio sérico y urinario a través del método colorimétrico basado en la combinación directa con la Ortho-cresolftaleìna complexona (OCPC) en un medio alcalino, medido a una longitud de onda de 550nm. El valor de referencia normal para el calcio sérico fue de 9,2-11 mgrs/dl. Con un coeficiente de variación intraensayo de 0,4%.

- Fósforo sérico y urinario basado en la prueba diagnóstica de reducción del fosfomolibdeno el cual se mide espectrofotométricamente a 340nm (uv), en equipo Mindray BS 200 con un valor de referencia normal para el sérico de 2,5-5,6mgrs/dl. Coeficiente de variación intraensayo 2,41% e interassay de 3,03%.

- Fosfatasa alcalina Total por la prueba de Roy Modificada, la cual se basa en la hidroxilación del monofosfato de timoftaleína medido a 590nm. El valor de referencia normal es de 13-43 U/L. Variación intraensayo 2% e inter assay 2,5%.

- Creatinina sérica y urinaria por la prueba modificada de Jaffe con valor de referencia normal para la sérica de 0,4-1,3mgrs/dl. Variación intraensayo 1%.

- Vitamina D Total a través del método automatizado de electro quimioluminiscencia en equipo cobas e. 411. Roche diagnóstica. Valor de referencia normal > 30ng/dl. Coeficiente de variación 4%.

- PTH intacta a través del método automatizado de electro quimioluminiscencia en equipo cobas e. 411. Roche diagnóstica. Valor de referencia normal 15-65 pg/ml. CV: 2-3%

- CTX a través del método automatizado de electro quimioluminiscencia en equipo cobas e. 411. Roche diagnóstica. Valor de referencia normal 0,12-0,40 ng/ml. CV:2%

3.8. Metodología para la determinación de la densidad mineral ósea.

Se realizaron lecturas de hueso cortical (cuello de fémur), hueso trabecular (columna vertebral) y antebrazo (Radio 33%) y (Región Ultra distal) en equipo DEXA LUNAR Prodigy Advance. Coeficiente de variación 1.5%.

El **T-Score** se calculó usando los valores de referencia del equipo comparación en (DE), del valor obtenido en el paciente con el promedio de la densidad obtenida en adultos jóvenes normales (NHAINES), estableciéndose los criterios diagnósticos propuestos por la OMS: Normal rango entre +1 a -1DS; Osteopenia entre -1 y -2,49DS y Osteoporosis ≥ 2,5DS; y el **Z-Score** se calculó usando los valores de referencia del equipo comparación en (DE), del valor obtenido en el paciente con el promedio de la densidad obtenida en adultos de la misma edad, estableciéndose criterio diagnóstico propuesto por la OMS de baja masa ósea para la edad (140).

3.9. Análisis de los datos

La información obtenida por el investigador fue registrada en el software estadístico PAST 2,17 donde se procesó y se presentó en tablas y gráficos de estadística descriptiva y correlacional. Se corroboró el ajuste de las variables a la distribución normal a través de la prueba de Shapiro-wilk.

Si eran de distribución libre se usaron pruebas no paramétricas. Para las comparaciones entre grupos se usó t-Student para muestras independientes pareadas cuando las variables seguían una distribución normal; o su equivalente no paramétrico Prueba Wilcoxon. Análisis de varianza: Anova para las variables de

distribución normal y Prueba de Friedman cuando tenían distribución libre. Para realizar las correlaciones entre las variables se utilizó Pearson cuando las variables seguían una distribución normal y su equivalente no paramétrico Spearman. Para comparar proporciones pareadas se utilizó la prueba Z. Se asumió un nivel de significancia ($p < 0,05$) con un intervalo de confianza de un 95%.

CAPITULO IV

PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se presentan a continuación, los hallazgos encontrados durante la recolección de la información y la discusión de resultados para dar respuestas a las interrogantes planteadas en esta investigación.

Tabla 3. Características clínico-epidemiológicas según sexo, edad, Índice de masa corporal de pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico.

N (40) Previo Bypass gástrico	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (mts)	IMC (Kg/m³)	N (38) Al año del bypass gástrico	Edad (años)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m²)
Promedio ± DE	**40,58± 10,84**	**124,25± 26,60**	**1,67± 0,09**	**44,22± 8,03**		**41,58± 10,84**	**89,81± 20,86**	**31,92± 6,07****
Femenino (26) (65%)					**Femenino (26) (68%)**			
Promedio± DE	**38,04± 9,67**	**116,53± 26,92**	**1,62± 0,05**	**44,18± 9,08***		**39,05± 9,68**	**85,11± 21,24**	**32,01± 6,77****
Masculino (14) (35%)					**Masculino (12) (31,5%)**			
Promedio± DE	**45,29± 11,65**	**138,57± 19,73**	**1,76± 0,06**	**44,26± 5,90**		**46,28± 11,65**	**100± 16,50**	**31,71± 4,45****

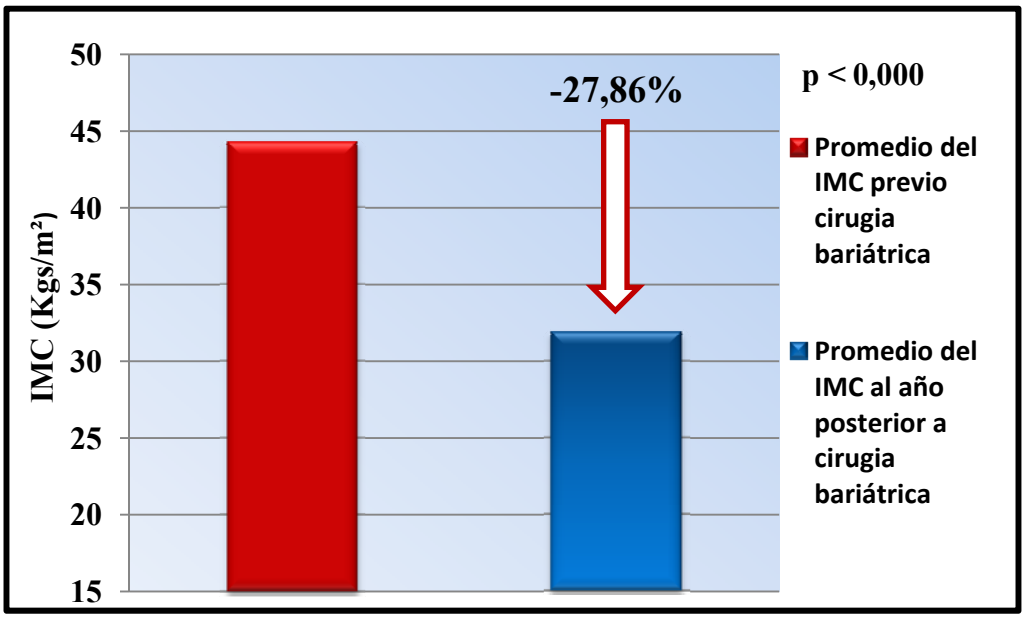
Fuente: López , D (2014)

p: t- matrìz pareada. *p= NS vs masculno **p= 0.000 vs IMC previo

Se analizó una muestra conformada por 40 pacientes obesos, las características clínico-epidemiológicas de los pacientes analizados aparecen en la Tabla 3. La muestra estuvo constituida por 26 pacientes del sexo femenino (65%) y 14 del masculino (35%) previo bypass gástrico. La edad promedio de los pacientes fue de 40,58 ± 10,84 años. El peso promedio fue de 124,25 ± 26,60 y la talla de 1,67 ± 0 ,09. El IMC promedio estuvo en 44,22 ± 8,03. No se observó diferencia estadísticamente significativa en relación a estos parámetros según el sexo. Similares resultados a los hallazgos de Ocón, S (63).

Por su parte al año posterior al bypass gástrico la muestra estuvo conformada por 38 pacientes debido a la exclusión de 2 de ellos (deseo de no continuar en la investigación y fallecimiento por causa ajena a la investigación); se evidenció una disminución del IMC de 44,22 kg/m² previo al bypass gástrico a 31,92 kg/m² al año del mismo con diferencia estadísticamente significativa, similar a los hallazgos de Obinwanne, K et al (70), quienes en su estudio obtuvieron un índice de masa corporal en los intervalos preoperatorios y al año del postoperatorio de 46,7 y 29,6 kg/m² respectivamente.

Grafico 1. Promedio de IMC de pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico.



Fuente: López, D (2014).
p: t-Student pareada.

En la investigación se evidenció que al año del bypass gástrico el porcentaje de IMC perdido fue de 27,86% del exceso de IMC basal. El IMC al año del bypass gástrico fue de 31,92 kg/m² resultado catalogado como positivo según el consenso SEEDO donde se considera la evolución del IMC como el referente más importante para conocer el grado de éxito de una determinada técnica quirúrgica (88).

Tabla 4. Comorbilidades más frecuentes asociadas a pacientes obesos, previo al bypass gástrico.

Comorbilidad asociada	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cardiovascular		
Enfermedad arterial hipertensiva	**17**	**42,5**
Arritmia supra ventricular	**1**	**2,5**
Endocrina		
Síndrome metabólico	**10**	**25**
Diabetes	**8**	**20**
Hipotiroidismo	**7**	**17,5**
Gastrointestinal		
Gastritis crónica	**5**	**12,5**
Reflujo gastroesofágico	**1**	**2,5**
Ulcera	**1**	**2,5**
Otras comorbilidades*	**13**	**32,5**

Fuente: López , D (2014).

* Hipertrigliceridemia, Hipercolesterolemia, Litiasis vesicular, Lumbociatàlgia

En relación a las comorbilidades que se asociaron con mayor frecuencia a obesidad en la investigación fueron: Enfermedad arterial hipertensiva 42,5%, Síndrome metabólico 25%, Diabetes Mellitus 20%, Hipotiroidismo 17,5% y Gastritis 12,5 %. Resultados estos que difieren a lo conseguido por Oviedo, G et al (162), quienes reportaron patología asociada a la obesidad en un 80% predominando

dislipidemia en un 42,3%, artropatías con 33,3% y diabetes mellitus con 16,2%. De igual forma en el estudio de Velasco, N et al (168), la patología asociada que predominó fue dislipidemia, enfermedad arterial hipertensiva y alteraciones osteoarticulares.

Las enfermedades asociadas a la obesidad alcanzan su máxima expresión en los obesos severos o mórbidos. La gravedad y frecuencia de estas complicaciones van a depender de la severidad y del tiempo de evolución de la obesidad. El riesgo de tener enfermedades asociadas a la obesidad es mayor cuanto mayor es el IMC; entre ellas predominan las enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca); enfermedad metabólica (diabetes), enfermedad respiratoria (apnea del sueño), enfermedad venosa (várices en las piernas y tromboflebitis), enfermedad articular (artrosis de rodillas y otras articulaciones). Evidenciándose que los hallazgos de nuestra investigación difieren un poco con los reportes de la literatura, donde se encuentran con mayor frecuencia posterior a patologías cardiometabolicas las patologías respiratorias y osteoarticulares.

Tabla 5. Grado de obesidad en pacientes obesos previo a bypass gástrico.

Grado de obesidad IMC (Kg/m²)		Frecuencia	Porcentaje (%)
Grado I	**(30 -34,9)**	**2**	**5**
Grado II	**(35 -39,9)**	**11**	**27,5**
Grado III	**≥ 40**	**20**	**50**
Grado IV	**≥ 50**	**5**	**12,5**
Grado V	**≥ 60**	**2**	**5**
Total		**40**	**100**

Fuente: López, D (2014).

Con respecto al grado de obesidad de los pacientes en estudio predominó en un 50% el grado III y al agrupar los grados II, III y IV el porcentaje se incrementa en un 90%. Hallazgos estos similares a lo reportado por Kaoime, A et al (39) y Velasco, N et al (163), pero diferente a lo reportado por Ocón, S et al (63), donde predominó el grado IV previo a cirugía bariátrica.

Tabla 6. Exposición al sol de pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico.

Exposición al sol	Previo bypass gástrico (*Frecuencia/Porcentaje)*	Al año del bypass gástrico (*Frecuencia/Porcentaje)*	p
Inadecuado ≤ 4pts	**15 / 37,5**	**0 / 0**	**0,01**
Adecuado >4 hasta 8pts	**25 / 62,5**	**33 / 86,8**	**0,01**
Excesivo > 8pts	**0 / 0**	**5 / 13,2**	**0,01**
Total	**40 / 100**	**38 / 100**	

Fuente: López, D (2014).

p: Z de proporción (Z = 2,2; P = 0,01).

De una exposición al sol adecuada en 62,5 % (25 de 40) de los pacientes previo al bypass gástrico, esta se incrementó al año de la misma a un 86,8 % (33 de 38) pacientes, siendo las diferencias estadísticamente significativa.

Al evaluar el tiempo de exposición al sol para la síntesis de vitamina D existe controversia entre diferentes autores, sin embargo lo sugerido por la OMS y algunos expertos es una exposición del 5% de superficie corporal (cuello, cara, manos) durante un periodo de tiempo de 5 a 30 minutos de 2 a 3 veces por semana, lo que produce una síntesis cutánea de aproximadamente 430U/I de vitamina D. Pero esta exposición para la producción de vitamina D a su vez varia con: pigmentación de la

piel, masa corporal, edad, cantidad de piel expuesta así como también cobertura de nubes, estación del año y latitud (153,155-160).

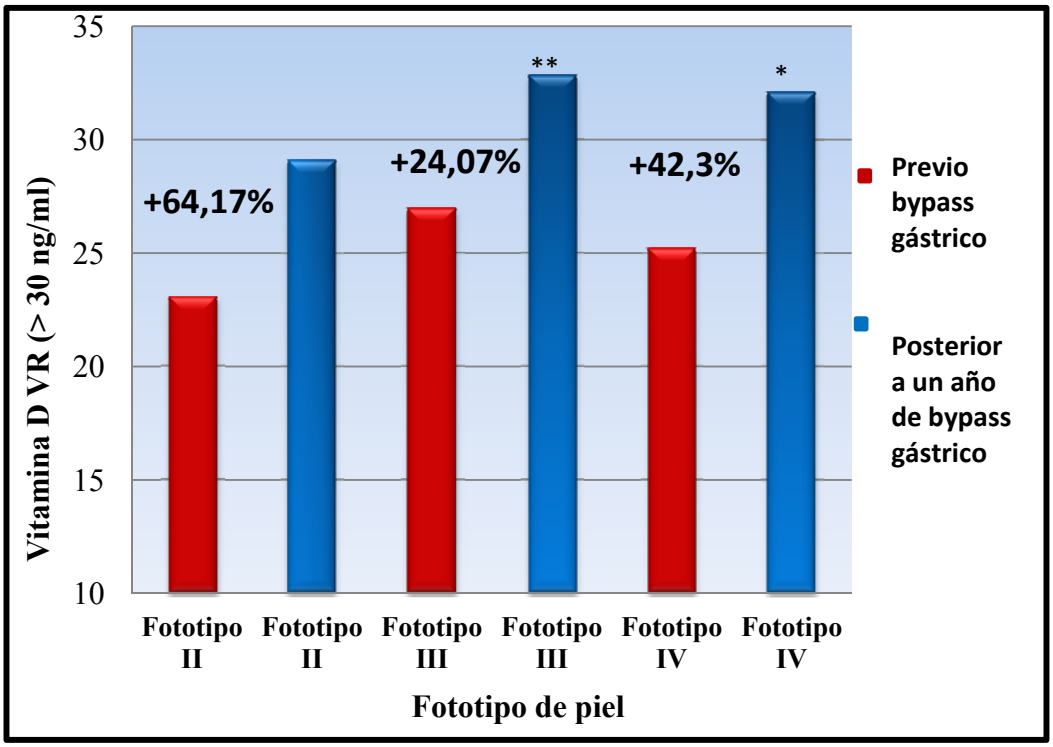
Tabla 7. Fototipo de piel.

N (40)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Fototipo de piel		
Grado I		
Grado II	**5**	**12,5**
Grado III	**21**	**52,5**
Grado IV	**14**	**35**
Grado V		
Grado VI		
Total	**40**	**100**

Fuente: López, D (2014).

El Fototipo de piel es el grado de sensibilidad y tolerancia de la piel a la luz solar expresado a través de la quemadura o el bronceado (148). Al estimar el Fototipo en la muestra de estudio según la clasificación de Fitzpatrick se evidenció que predominó el Fototipo III en un 52,5%, seguido por el Fototipo IV 35%. No se consiguió reportes de literatura donde se halla evaluado el Fototipo de piel de pacientes obesos previo al bypass gástrico.

Grafico 2. Promedios de Vitamina D según fototipo de piel previo y al año posterior al bypass gástrico.



Fuente: López D, 2014.
p= t-Student pareada (**p=0,002 vs previo;* p=0,004 vs previo)

Al determinar el promedio de vitamina D según el fototipo de piel previo al bypass gástrico se evidenció que para todos los fototipos el promedio se encontraba en rango de insuficiencia y al año posterior a la cirugia este promedio se incrementó a valores de suficiencia siendo estadísticamente significativo para los fototipos III y IV. Aun cuando se evidencia una ganancia porcentual de 64% en el fototipo II la muestra de pacientes de este grupo fue considerablemente pequeña y esto explicaría la no significancia estadística que presenta.

Tabla 8. Vitamina D y parámetros bioquímicos del metabolismo óseo en pacientes obesos. Previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico

	Promedio ± DE previo bypass gástrico (N=40)	Promedio ± DE a 6 meses del bypass gástrico (N=39)	Promedio± DE al año del bypass gástrico (N=38)	p
Calcio sérico	**9,60 ± 0 ,45**	**9,52± 0,40**	**9,74± 0,44**	**NS**
Relación Calcio/creatinina	**0,10 ± 0 ,07**	**0,12 ± 0,06**	**0,13± 0,06**	**NS**
Fósforo sérico	**3,91± 0 ,50**	**4,39 ± 0,45**	**4,52± 0,49**	**0,000**
(RTF)	**88,51± 3,96**	**90,09± 2,85**	**91,00± 2,40**	**0,004**
Creatinina	**0,93 ± 0,13**	**0,97 ± 0,52**	**0,86± 0,09**	**NS**
C-Telopéptido (CTX)	**0,40± 0,24**	**0,45 ± 0,16**	**0,53± 0,18**	**0,025**
Paratohormona (PTH)	**56,79±26,62**	**56,12±19,85**	**54,03±18,83**	**NS**
VITAMINA D	**26,25± 9,78**	**27,83± 9,45**	**32,10±10,36**	**0,030**

Fuente: López, D (2014).

p: Anova de un factor.

Fosfatasa alcalina	Valor de referencia (13-43 U/L)	Previo cirugía bariátrica	6 meses cirugía bariátrica	Al año de cirugía bariátrica	p
Mediana		**41,7**	**45**	**54,4**	**NS**
P25		**38,6**	**39**	**45**	
P75		**77,9**	**52**	**65,2**	

Fuente: López, D (2014).
p: Prueba de Friedman.

Al determinar el perfil metabólico óseo de los pacientes previo a bypass gástrico se evidenció que tanto el calcio sérico, relación calcio/creatinina, fósforo sérico, reabsorción tubular de fosfato, creatinina sérica, y Paratohormona (PTH), se encontraban dentro del rango de la normalidad; mientras que el C-telopéptido (CTX) se encontró incrementado. En relación a la vitamina D su promedio estaba en rango de insuficiencia. No se evidenció hiperparatiroidismo primario ni secundario.

Por su parte, la fosfatasa alcalina por ser una variable de distribución libre los estadísticos descriptivos que se le aplicaron fueron la mediana y los percentiles 25 y 75; evidenciándose que el 50% de los pacientes tuvo un valor inferior a 41,7 U/L; el 25% menor a 38,6 y el 75% de los pacientes menor a 77,9 U/L.

Estos hallazgos difieren a lo reportado por Czerwinska, E et al (67); Moreiro, J et al (68) y Bruno, C et al (69), quienes al realizar esta evaluación en sus

investigaciones demostraron que en pacientes obesos previo a cirugía bariátrica, el CTX se encontraba dentro del rango de la normalidad y la PTH elevada.

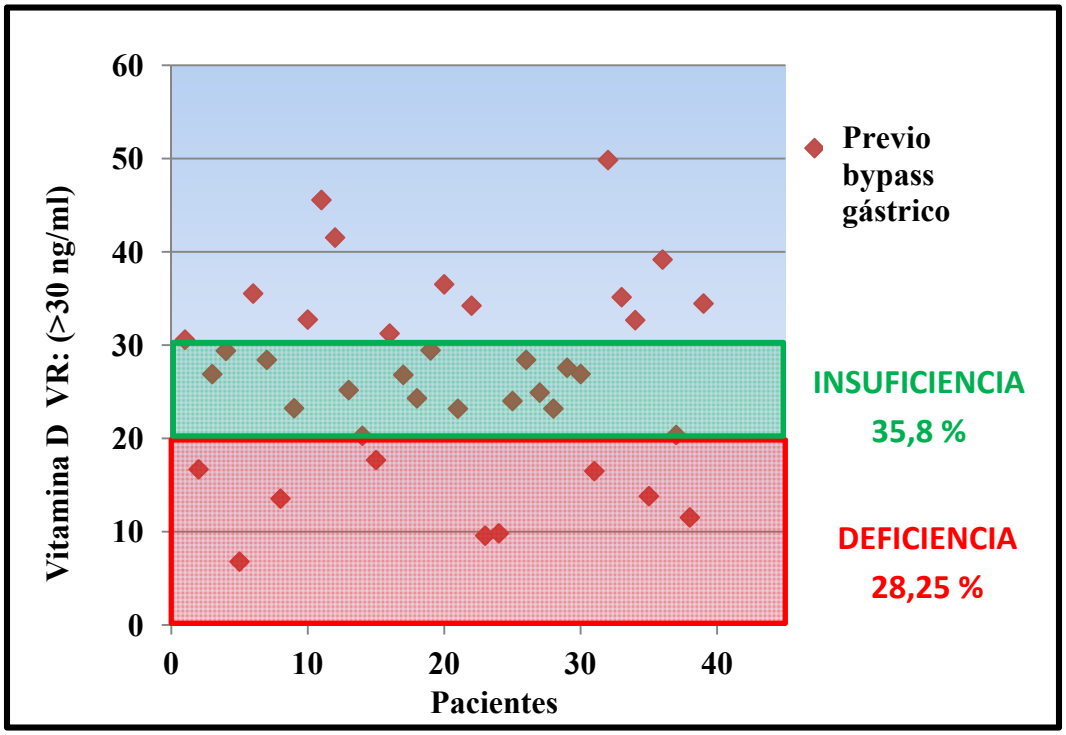
En relación a la vitamina D nuestros resultados son similares a las estimaciones del 30 al 50% en niños y adultos en Estados Unidos, Canadá, México, Europa y Australia; específicamente, en Estados Unidos según datos tomados del NHANES 2005-2006 (Nacional Health and Nutrition Examination Survey), en adultos hay una prevalencia global de 41,6% de deficiencia de vitamina D, con mayor proporción en las personas de raza negra, hispanos y obesos (8-9).

Del mismo modo Gil, M et al (55), en su investigación reportó que el punto de corte de 25-hidroxivitamina D (25OH D3) para pacientes obesos fue de 27,7 ng/ml similar a los hallazgos de esta investigación. No hubo diferencia significativa entre 25(OH) D3 e IMC, aunque se observó relación inversa.

Por su parte Stein, E (21), en su estudio reportó que el promedio de 25OHD3 fue de 18±8.8 ng/ml, el 20% tuvo vitamina D <10 ng/ ml, 85% tuvo <30 ng/ml (insuficiencia) y un 65% <20 ng/ml (deficiencia) (21). Así también Herranz, A et al (164), demostraron en un grupo de sujetos con obesidad mórbida que la concentración media de 25OHD3 fue de 16,6±8,12 ng/ml, mientras que en el grupo de sujetos sin obesidad fue de 21,9±7,34ng/ml ($p<0,0001$). El déficit de vitamina D

fue del 80%. De igual forma el estudio de Lorenzo, J et al (165), evidenciaron que la concentración media de vitamina D fue de: 23,77ng/ml (7-55ng/ml). Setenta y tres pacientes (76,8%) presentaron concentraciones inferiores a 30ng/ml y 41 (44%) pacientes presentaron concentraciones inferiores a 20ng/ml. Esto significa que al menos casi la mitad de los pacientes tiene un déficit de vitamina D. En todos los casos el valor promedio de 25OHD3 previo a cirugia bariátrica fue inferior a lo reportado en esta investigación.

Gráfico 3. Niveles séricos de vitamina D en pacientes obesos previo al bypass gástrico



Fuente: López, D (2014)

Al evaluar los niveles séricos de vitamina D de todos los pacientes previo al bypass gástrico se obtuvo que el 35,8% de los mismos se encontraban en rango de insuficiencia, mientras el 28,2% en deficiencia. Solo 1/3 de los pacientes estaban en rango de normalidad. Hallazgos estos similares a lo reportado por Gil, M et al (55).

Al determinar vitamina D y el perfil metabólico óseo 6 meses posterior al bypass gástrico se encontró que de igual forma tanto el calcio sérico, relación calcio/creatinina, fosforo sérico, reabsorción tubular de fosfato, creatinina sérica y PTH se encontraban dentro del rango de la normalidad, por su parte CTX se incrementó aún más y la vitamina D seguía en rango de insuficiencia. En relación a la fosfatasa alcalina total el 50% de los pacientes tuvo un valor inferior a 45 U/L y el 75% inferior a 52 U/L.

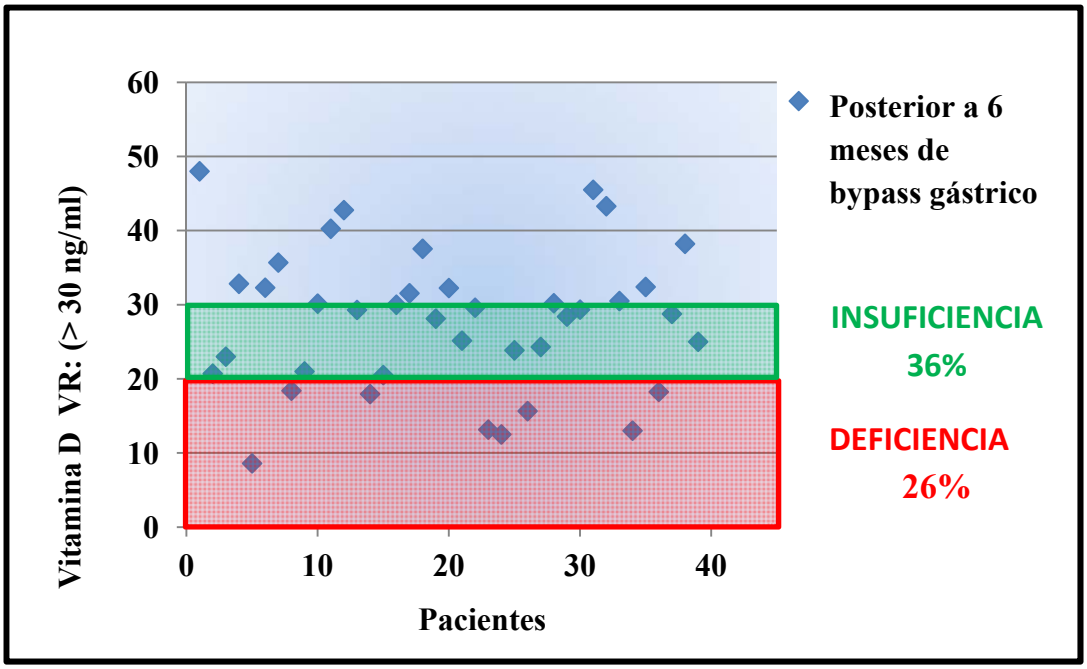
Hallazgos similares a los obtenidos por Czerwinska, E et al (67) quien a los 6 meses post cirugía reportó que la PTH se normalizó, y el CTX se incrementó. Sugiriendo que los pacientes con obesidad mórbida tienen hiperparatiroidismo secundario, y la pérdida de peso brusco después de la cirugía bariátrica se acompaña de la regresión del hiperparatiroidismo secundario, disminución de la deficiencia de vitamina D y el aumento de recambio óseo.

De igual forma Bruno, C et al (69), demostraron que el IMC se redujo 32,7 ± 6,2 por ciento a los 6 meses después de la cirugía. La BAP (14,2 ± 3,7 a 16,4 ± 4,5 ng

/ ml, p = 0,04), y NTX (10,9 ± 1,7 a 19,6 ± 5,3 Ng hueso equivalentes de colágeno, (p <0,0001) se incrementaron. El calcio, el fosfato y PTH se mantuvieron sin cambios, pero la 25-hidroxi vitamina D se incrementó (16,0 ± 8,9 frente a 26,9 ± 10,6 ng / ml, p <0,0001), siendo estadísticamente significativo.

Los hallazgos de esta investigación difieren de lo reportado por Moreiro, J et al (68), quienes describieron que los niveles de PTH aumentaron gradualmente seis meses después de la cirugía con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los niveles preoperatorios.

Gráfico 4. Niveles séricos de vitamina D en pacientes obesos posterior a 6 meses de bypass gástrico



Fuente: López, D (2014)

Al evaluar nuevamente los niveles séricos de vitamina D en toda la muestra a los 6 meses posterior a la cirugía bariátrica se obtuvo que 36% de los pacientes se encontraban en rango de insuficiencia y 26% en deficiencia. Nuevamente solo 1/3 de los pacientes continuaban dentro del rango de la normalidad. Similar a los resultados basales. Hallazgos estos que difieren a lo registrado por Alvares V et al (64), quienes en su investigación reportaron que el 43% presentó nivel bajo de vitamina D (< 20 ng/ml) post cirugía bariátrica.

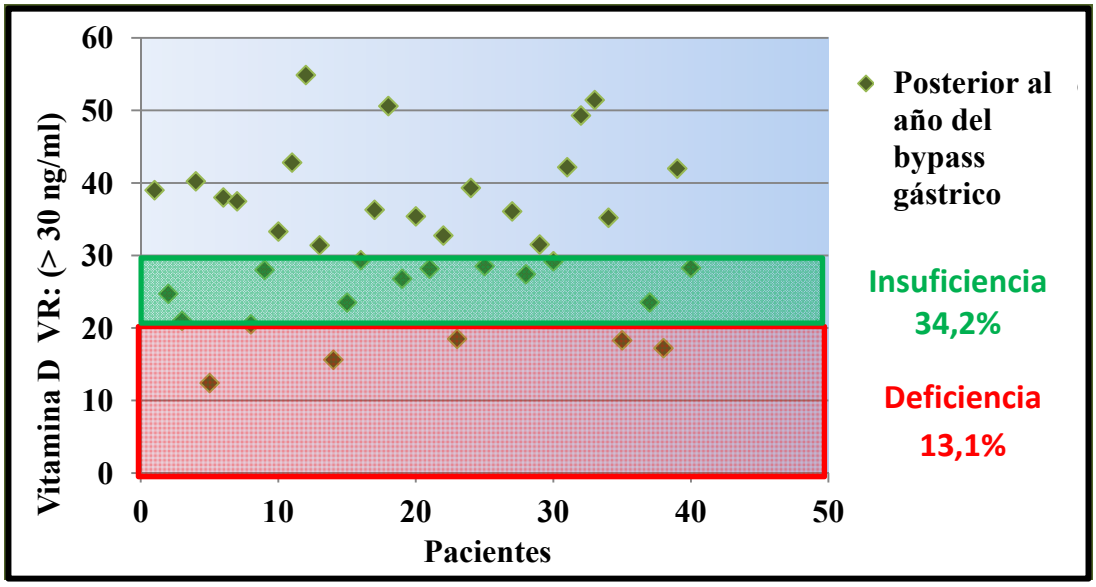
Por ultimo al determinar al año del bypass gástrico la vitamina D y el perfil metabólico óseo se evidenció que se continuaba con la secuencia de hallazgos reportados previo y a los 6 meses posteriores a la cirugía. Al comparar los promedios de la Vitamina D y el perfil metabólico óseo en los tres momentos de su determinación (previo, a 6 meses y al año) del bypass, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las variables: fósforo sérico, RTF, CTX y Vitamina D; mientras que los valores de la fosfatasa alcalina no mostraron significancia estadística.

Los hallazgos de la investigación son similares a lo reportado por Bruno, C et al (69), quienes demostraron que tanto la fosfatasa alcalina (14,2 ± 3,7 a 16,4 ± 4,5 ng / ml, p = 0,04), al igual que el NTX (10,9 ± 1,7 a 19,6 ± 5,3 ng hueso equivalentes de colágeno, p <0,0001) se incrementaron. El calcio, el fosfato y PTH se mantuvieron

sin cambios, pero de 25-hidroxi vitamina D se incrementó (16,0 ± 8,9 frente a 26,9 ± 10,6 ng / ml, p <0,0001). De igual forma Nògues X, et al (65), demostraron que a los 12 meses el NTX aumentó para ambos tipos de intervención (Bypass gástrico y Manga gástrica) mientras que la fosfatasa alcalina ósea aumentó solo para la Manga gástrica.

Por su parte Obinwanne, K et al (70), de igual forma observaron en su investigación cifras elevadas de osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea en 4% y 63% respectivamente (p <0,001), previo a la cirugía y del 14% y el 41% (p = 0,011) posterior a la misma.

Grafico 5. Niveles séricos de vitamina D en pacientes obesos posterior al año del bypass gástrico



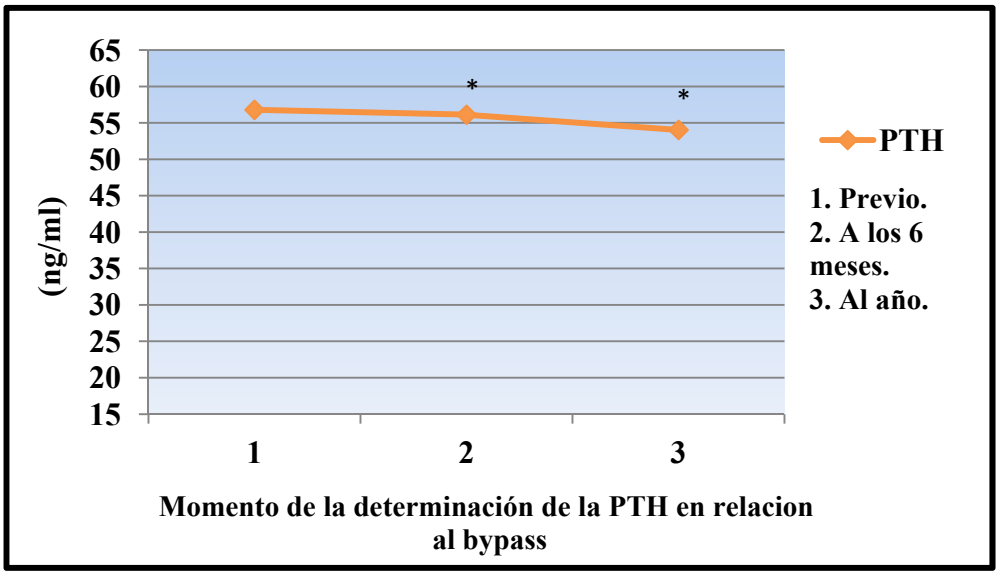
Fuente: López, D (2014)

Al evaluar los niveles séricos de Vitamina D en toda la muestra al año posterior al bypass gástrico se evidenció que más de la mitad de los pacientes había alcanzado el rango de normalidad. 34,2% de los pacientes se encontraban en rango de insuficiencia y 13,1% de los pacientes persistían en rango de deficiencia. Hallazgos estos que se diferencian a lo reportado por Fleischer, J. et al (24), quienes observaron que las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D se mantuvieron sin cambios (23-26 ng / ml), a pesar de que la ingesta de vitamina D fue incrementada de (658 UI / día al inicio del estudio a 1698 UI / día a los 12 meses, $p < 0,05$).

De igual forma Alvares V. et al (64), al analizar la frecuencia de déficit de micronutrientes e ingesta alimentaria en pacientes sometidos a gastrectomía en manga (GM) en un tiempo post operatorio del al menos 12 meses encontraron que el nivel promedio de vitamina D fue de 20.9 ± 10.5 ng/ml. El 43% presentó nivel bajo de vitamina D (< 20 ng/ml); sin embargo, es necesario resaltar que la técnica quirúrgica empleada en esta última investigación es diferente a la que se empleó en el presente estudio.

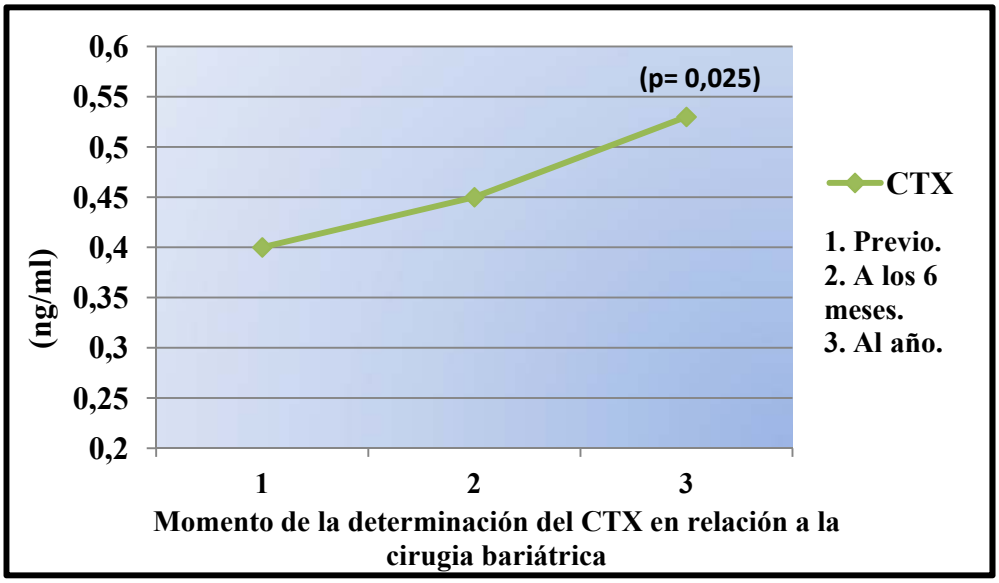
A continuación se grafican algunos de los promedios obtenidos en el perfil metabólico óseo y la vitamina D en los 3 momentos de su determinación.

Grafico 6. Promedio de los valores de PTH en pacientes obesos. Previo a los 6 meses y al año del bypass gástrico



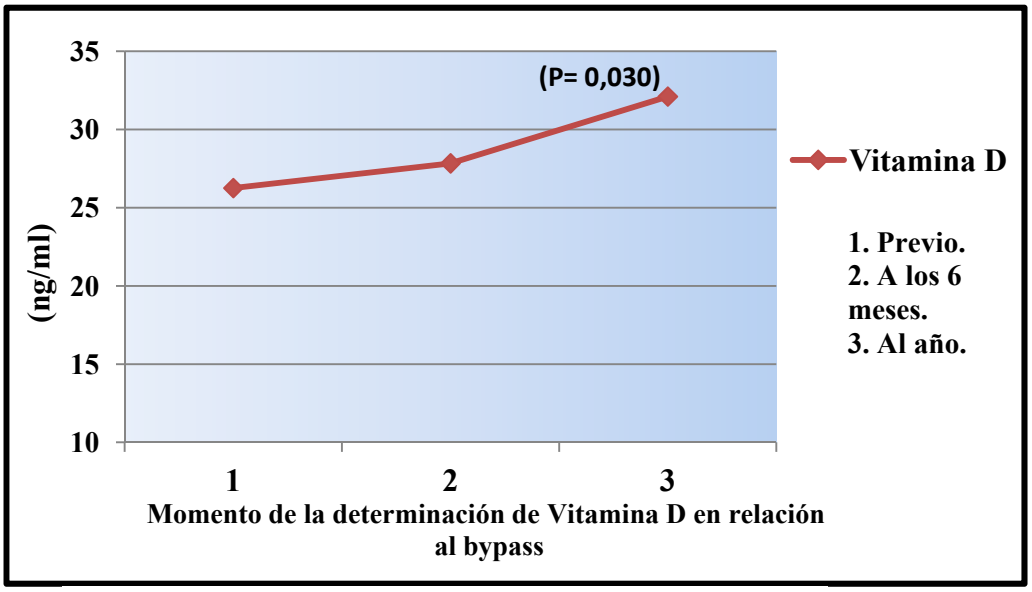
Fuente: López, D (2014).
p: NS vs previo.

Grafico 7. Promedio de los valores de CTX de pacientes obesos. Previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico



Fuente: López, D (2014).
p: Anova de un factor.

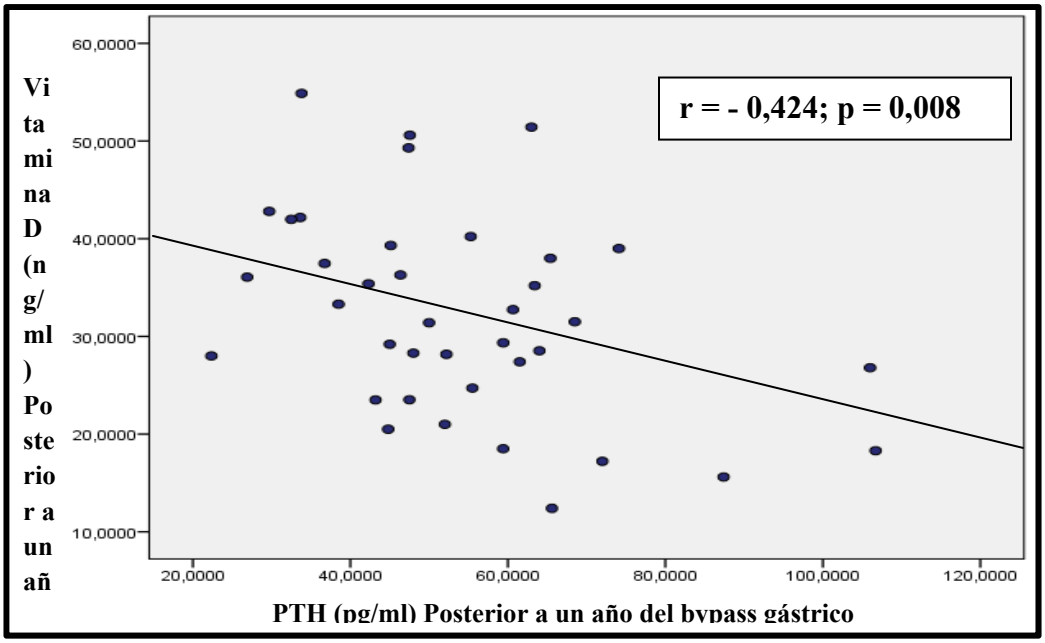
Grafico 8. Promedio de los valores de Vitamina D de pacientes obesos. Previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico



Fuente: López, D (2014).

p: Anova de un factor.

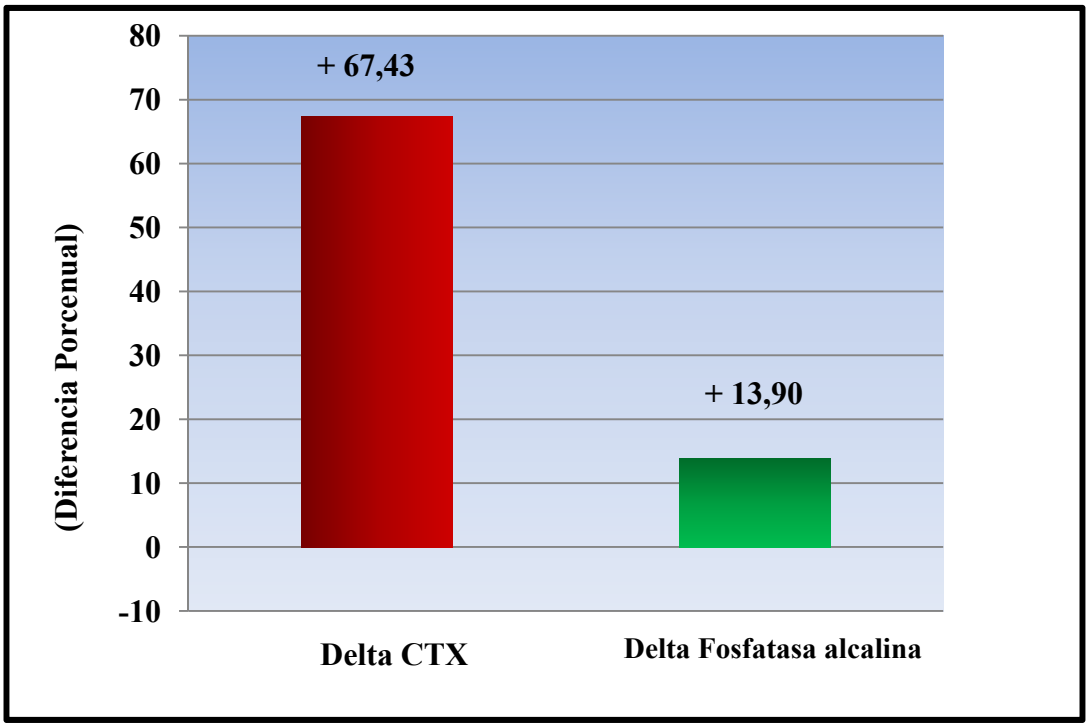
Grafico 9. Correlación entre vitamina D y PTH al año posterior al bypass



Fuente: López, D (2014).

En este gráfico se demuestra que hay correlación inversa entre los valores de Vitamina D y PTH al año del bypass gástrico, cuando disminuye la Vitamina D se incrementa la PTH. Se confirma lo que ocurre de manera fisiológica en el ser humano.

Grafico 10. Diferencia porcentual de CTX y Fosfatasa alcalina previo y al año posterior al bypass gástrico



Fuente: López, D (2014).

Los marcadores bioquímicos evalúan el balance entre la resorción y formación del hueso y dentro de sus usos potenciales está el hecho de predecir masa ósea y tal vez el uso más interesante es la predicción del riesgo de fractura más allá de la obtenida por la medición de la DMO. Varios estudios sugieren que el remodelado

óseo puede ser un predictor independiente del riesgo de fractura (133). Es por lo que se consideró un hallazgo muy importante en la investigación el incremento marcado que presentaron al año posterior al bypass gástrico los marcadores óseos C-Telopéptido en un (67,43%) y Fosfatasa alcalina total en un (13,90%) ya que explica como la pérdida del IMC lleva implícito la reducción de la masa ósea y los marcadores óseos son un reflejo de ello. Resultados similares a lo reportado por Czerwinska, E et al (67), Moreiro, J et al (68) y Bruno, C et al (69).

Tabla 9. Densimetrías óseas en pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico

Área explorada (grs/cm²)	N	Promedio ± DE Basal	N	Promedio ± DE al año	p
Cuello de fémur	**25**	**1,091 ± 0,130**	**25**	**1,029 ± 0,121**	**0,000**
Columna Lumbar (L1-L4)	**25**	**1,238 ± 0,097**	**25**	**1,172 ± 0,082**	**0,000**
Antebrazo Región Radio 33%	**9**	**0,872 ± 0,074**	**9**	**0,795 ± 0,088**	**0,005**
Antebrazo Región Radio Ultradistal (RUD)	**9**	**0,545 ± 0,068**	**9**	**0,458 ± 0,065**	**0,000**

Fuente: López, D (2014).
p: t-Student pareada

Al evaluar el promedio de la densidad mineral ósea de los pacientes obesos previo bypass gástrico se determinó que se encontraban dentro del rango de la normalidad. Sin embargo, es necesario destacar que hubo 3 pacientes con osteopenia T-score de (-1,5) en Cuello de fémur; (-1,5) en Radio 33% y (-1,6) en Radio 33%). A diferencia de lo reportado por Greco, E et al (22), quienes en su investigación demostraron por primera vez que el 37 por ciento de la población presentó una densidad mineral ósea (DMO) significativamente menor de lo esperado en columna lumbar: el 33 % (n=98) de las mujeres mostraron un T-score (-1,84 ± 0,71) y el 45 % (n = 48) de los hombres mostró un T-score (-1,88 ± 0,64).

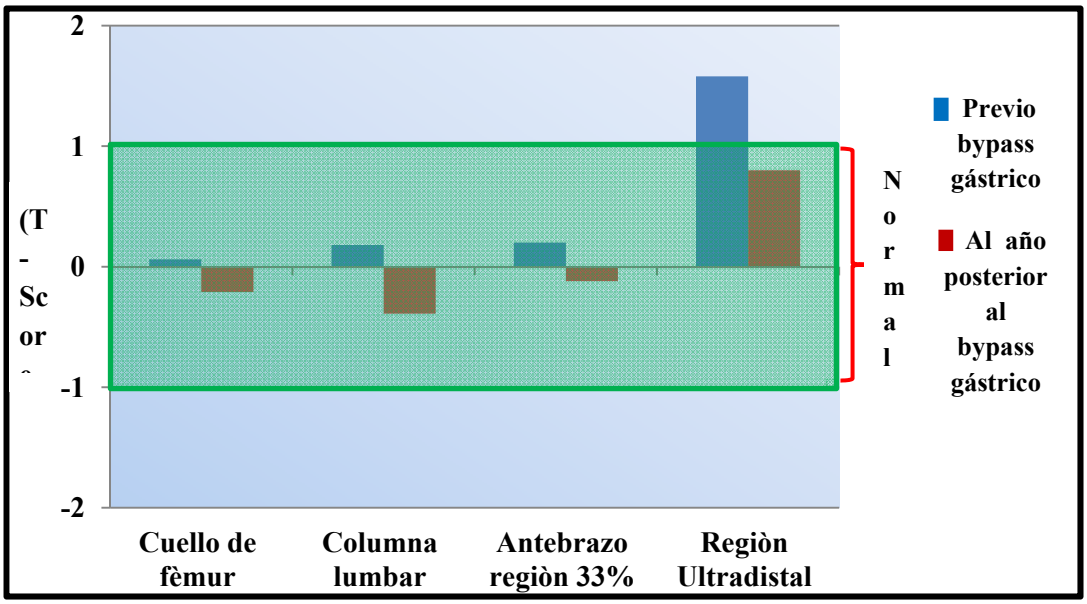
Al evaluar nuevamente el promedio de la densidad mineral ósea al año posterior al bypass gástrico se encontró un descenso importante de los valores promedios en cada una de las áreas exploradas, aunque seguían estando dentro del rango de la normalidad. Se observó la presencia de osteopenia en 5 pacientes: T-score de (-1,5); (-1,7) en cuello de fémur, (-1,1); (-1,9) en antebrazo región 33%, y (-1,1) en antebrazo región ultradistal. Y al comparar los promedios en ambos momentos de su determinación (previo y al año posterior al bypass gástrico) se demostró pérdida de masa ósea la cual se presentó en las 4 áreas de exploración y en todas con con significancia estadística: Cuello de fémur (-5,83% p = 0,000); Columna lumbar (-3,70% p=0,000); Antebrazo región 33% (-9,15% p=0,005) y Antebrazo región ultradistal (-13,41% p=0,000).

Estos hallazgos son similares a lo reportado por Fleischer, J. et al (24), quienes evidenciaron en su investigación, una disminución de la DMO en el cuello femoral (9,2 por ciento p <0,005) y en la cadera total (8,0 por ciento, p <0,005). Igualmente Carrasco, F. et al (23), demostraron que la DMO se ve afectada al año de la realización de cirugía bariátrica. Se observó DMO (-3,0 ± 2,1%), la DMO de columna (-7,4 ± 6,8 %) y la DMO de cadera (-10,5 ± 5,6 %).

De igual forma Obinwanne, K et al (70), determinó en su investigación que la media de DMO en los intervalos pre y post 1 año de cirugía fueron: en Cadera de 1.191 frente a 1.087 g / cm² (P <0.001), cuello femoral 1.105 frente a 1.032 g / cm² (P <0.001) y columna vertebral (L1-L4) 1.323 contra 1.277 g / cm² (P <0,001). La media de la DMO total disminuyó de 1.328 antes de la operación a 1.251 g / cm² al año de la cirugía (P <0,001).

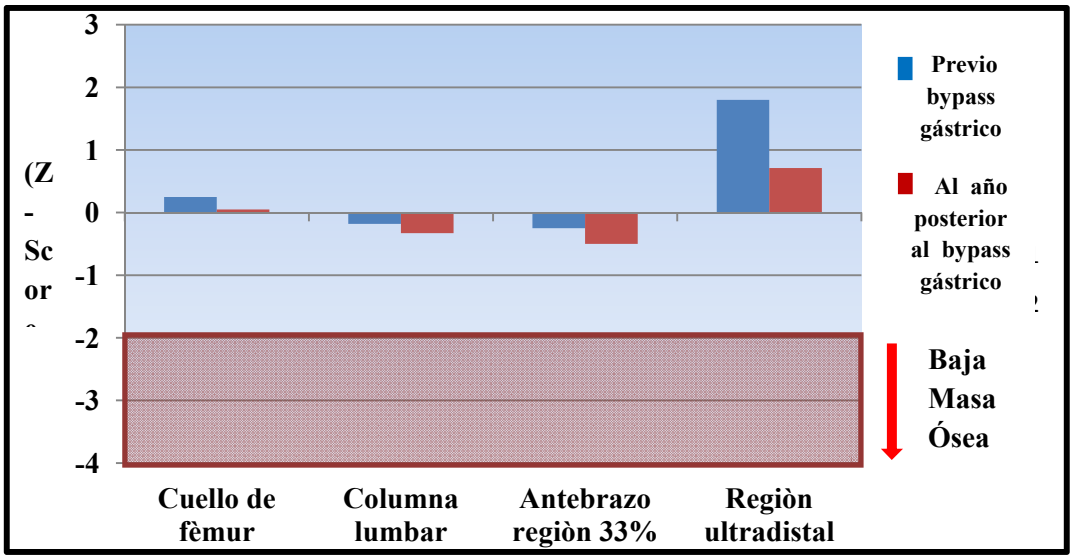
Por su parte Nògues, X et al (65), realizaron mediciones de la masa ósea a nivel de columna, fémur y tercio distal del radio y observaron una pérdida significativa de masa ósea con la GT y el BGYR, en columna lumbar y cadera mientras que en el radio no se observaron diferencias significativas. El porcentaje de pérdida de masa ósea fue menor en columna y fémur tras la GT que con el BGYR, aunque sin llegar a la significación estadística, 4,6 por ciento ± 4,4 (media ± DE) y 6,3 por ciento ± 5,4 (media ± DE) respectivamente.

Gráfico 11. Promedio de la densidad mineral ósea en pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico (T-Score)



Fuente: López, D (2014)

Gráfico 12. Promedio de la densidad mineral ósea en pacientes obesos previo y al año del bypass gástrico (Z-Score)

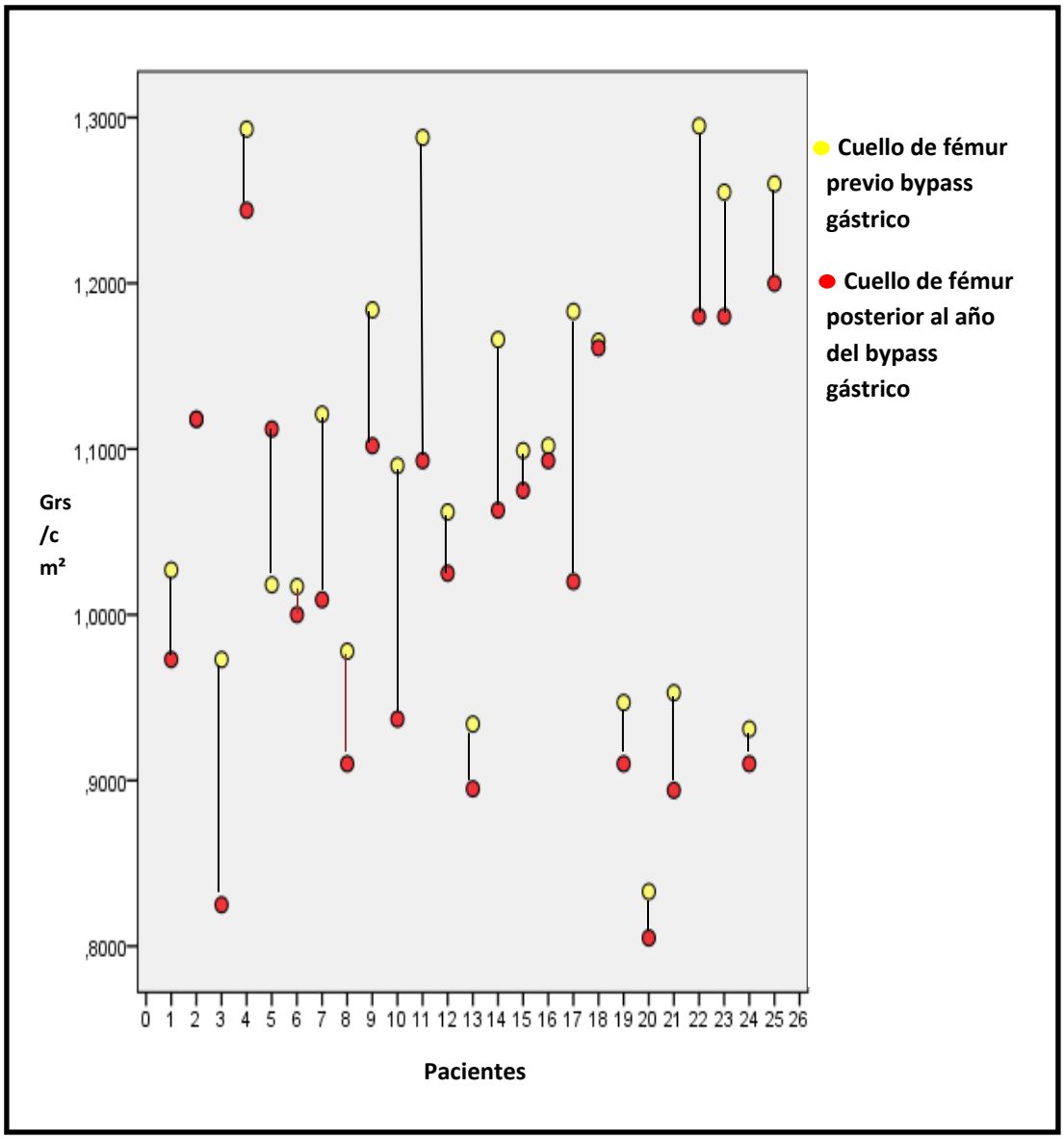


Fuente: López, D (2014).

Las representaciones gráficas de las modificaciones ocurridas en la DMO expresada en T y Z-score (mediciones empleadas en el manejo clínico de la osteoporosis) se muestran en los gráficos 11 y 12. Los valores absolutos tanto de T como Z-score en promedio se encuentran en el rango de la normalidad en ambos momentos previo y al año del bypass gástrico sin embargo hubo disminución en ambos índices al año de la cirugia. Se evidenció osteopenia en 3 pacientes previo al bypass y en 5 pacientes posterior al año del bypass.

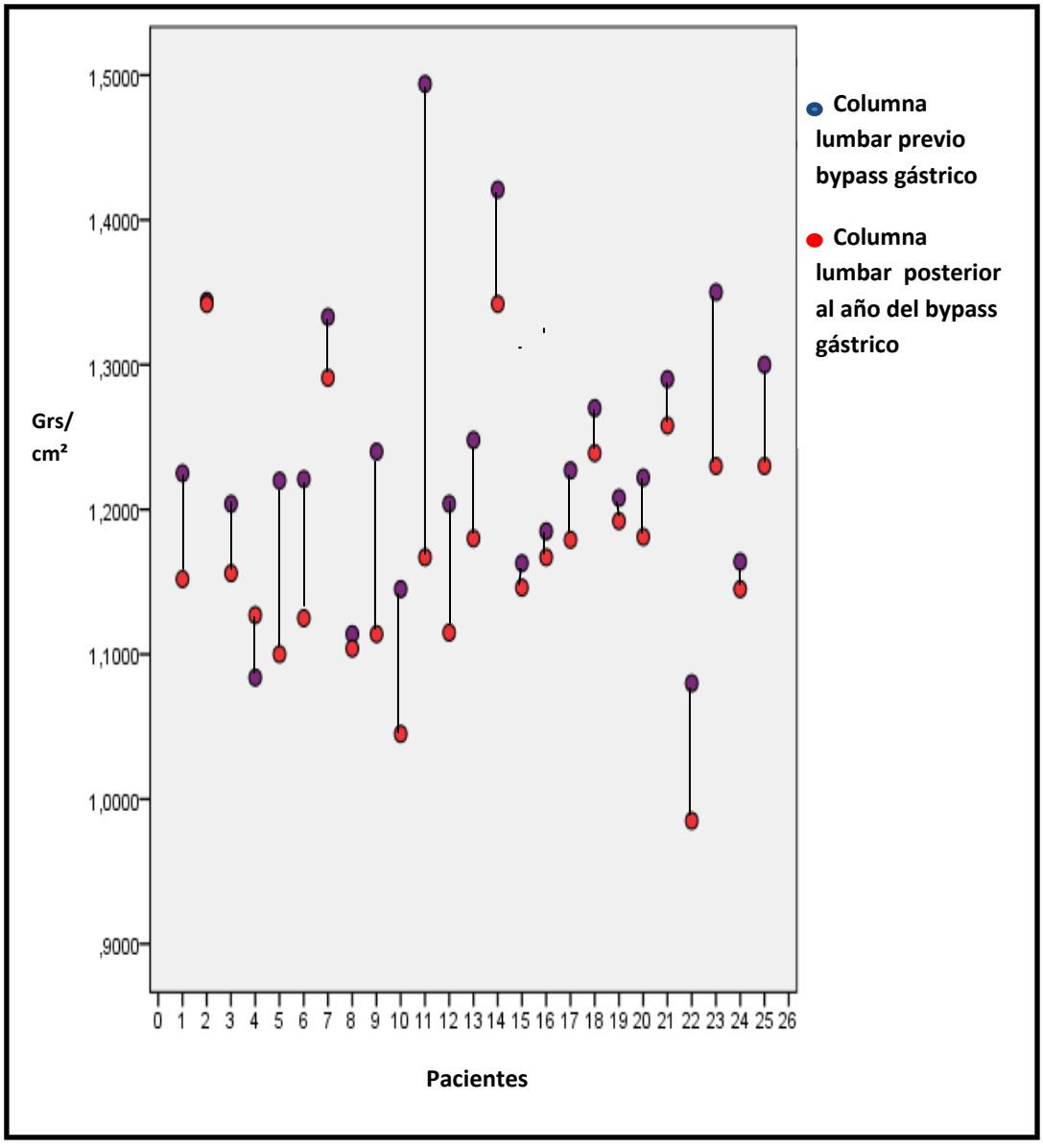
Es clara y notoria la importancia que traduce en la investigación el hallazgo de que casi todos los pacientes perdieron masa ósea al menos en un sitio corporal medido. En base a ello y en vista de que las variaciones individuales muestran la homogeneidad de una determinada respuesta biológica la cual expresa la contundencia del cambio biológico mostrado en valores de promedios grupales y que los cambios de DMO son sumamente importantes en metabolismo mineral porque señalan evidentemente que una determinada intervención médica condiciona una respuesta uniforme en todos los individuos es por lo que mostrar esta respuesta individual es relevante para la investigación.

Grafico 13. Densidad mineral ósea en cuello de fémur en pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico



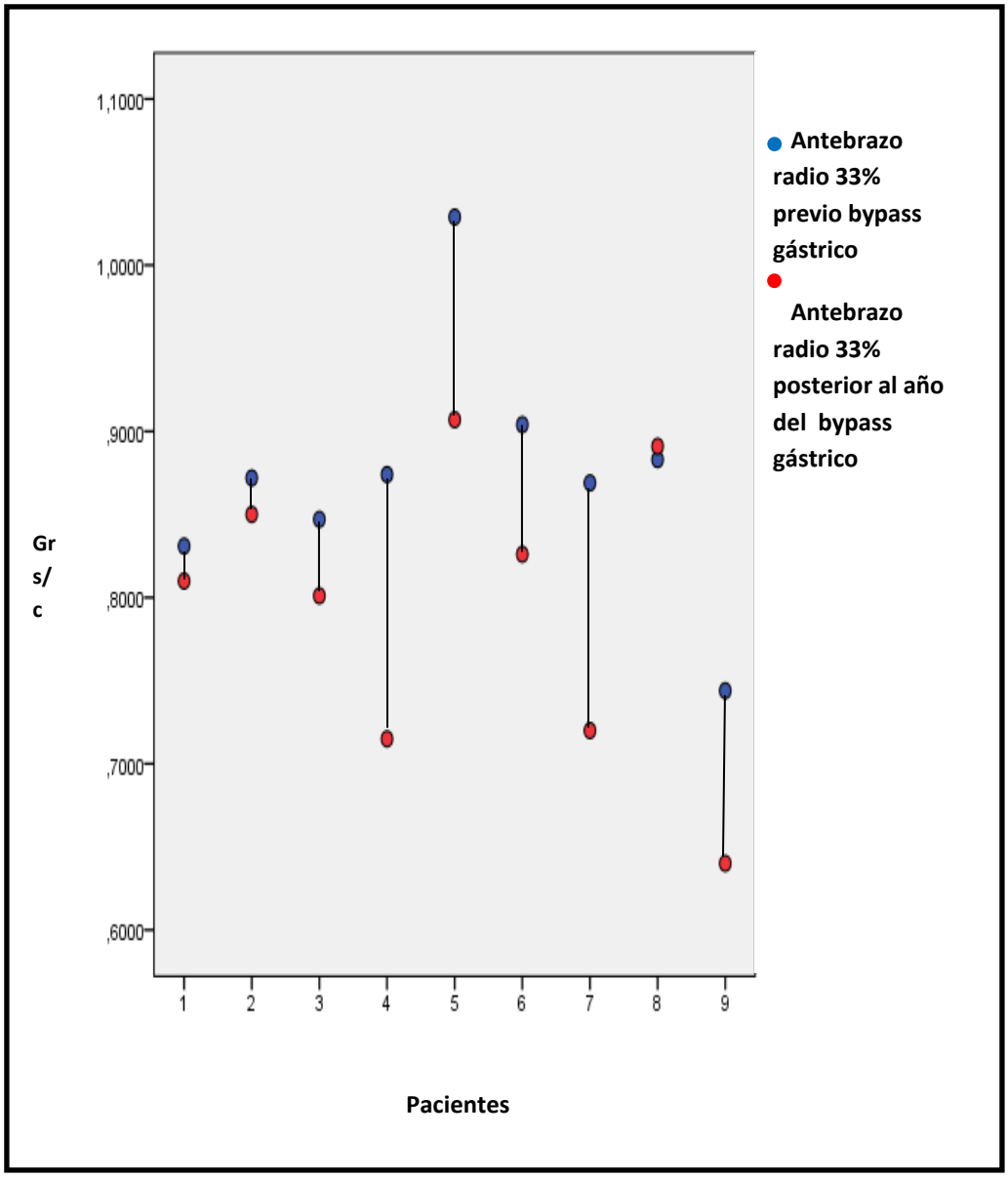
Fuente: López, D (2014).

Grafico 14. Densidad mineral ósea en columna lumbar en pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico



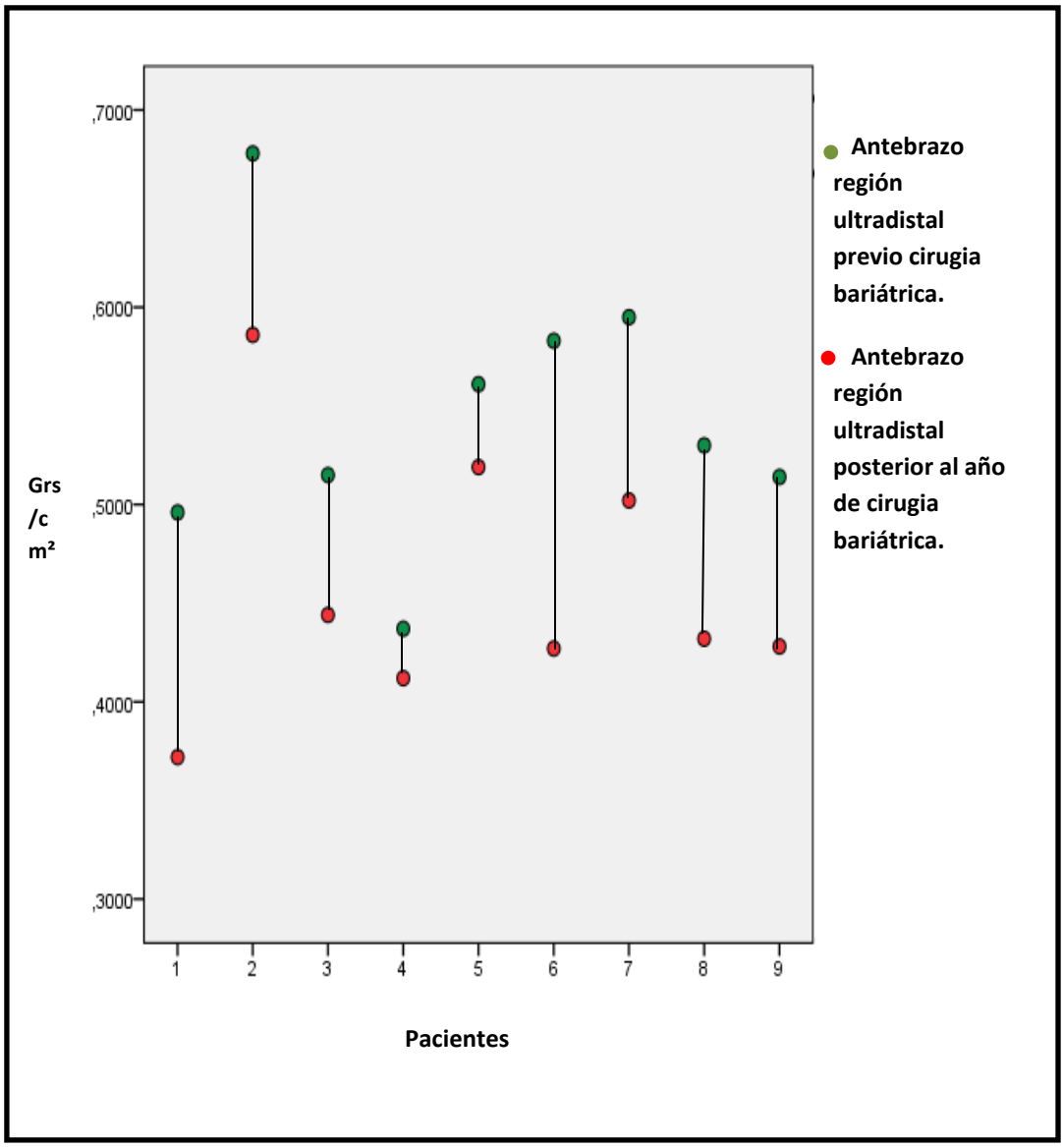
Fuente: López, D (2014).

Grafico 15. Densidad mineral ósea en Antebrazo región 33% en pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico



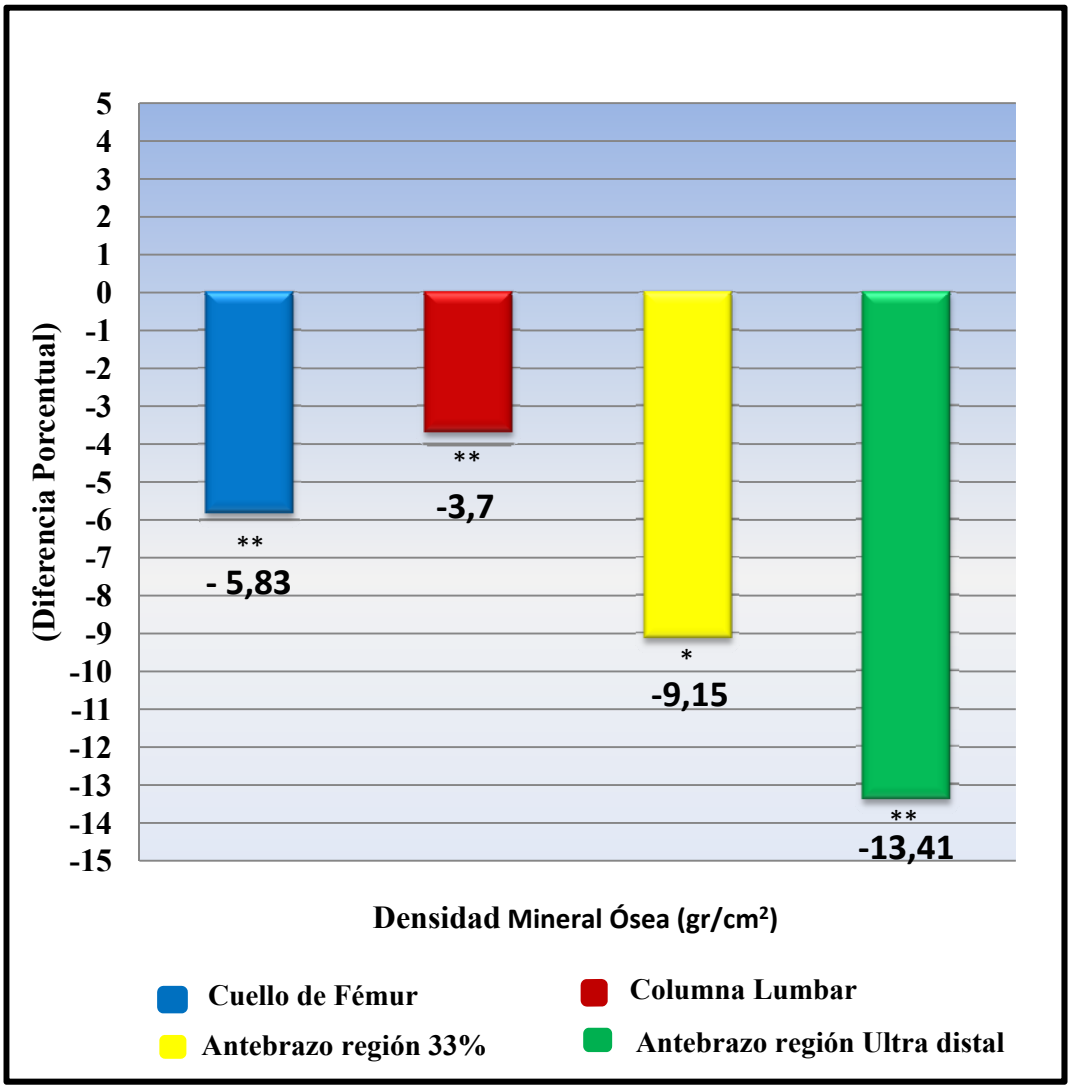
Fuente: López, D (2014).

Grafico 16. Densidad mineral ósea en Antebrazo región ultradistal en pacientes obesos previo y al año posterior al bypass gástrico



Fuente: López, D (2014).

Grafico 17. Diferencia porcentual entre la densidad mineral ósea previo y al año posterior al bypass gástrico



Fuente: López, D (2014).

p= t-Student pareada (**p=0,000 vs previo;* p=0,005 vs previo)

Por ultimo al establecer la diferencia porcentual de pérdida de masa ósea en cada uno de las áreas exploradas se evidenció que más del 95% de los pacientes

pierde hueso trabecular y alrededor de 90% pierde hueso cortical al año posterior al bypass gástrico. El hueso trabecular es metabólicamente más activo que el cortical, con una tasa de renovación anual del 25%, 10 veces superior a la del cortical, que es del 2-3%. En consecuencia, es más sensible a los cambios bioquímicos, nutricionales y hormonales, por ende también es más susceptible de sufrir mayores pérdidas de tejido. Dentro de los mecanismos biológicos por los que el bypass gástrico afecta la DMO se encuentra por una parte una caída en los niveles de hormonas adipocitarias activas sobre el hueso (estrógenos y leptina), y por otra los niveles de insulina y amilina pueden disminuir con la pérdida de peso, lo que aumenta el reclutamiento de osteoclastos y la inhibición de la actividad de los osteoblastos.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

En el presente trabajo de tesis doctoral luego de analizar los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

La muestra estuvo conformada por 40 pacientes obesos previo al bypass gástrico con predominio del sexo femenino (65%). La edad promedio de los pacientes fue de 40,58 ± 10,84 años. El peso promedio fue de 124,25 ± 26,60 y la talla de 1,67 ± 0 ,09. El IMC promedio estuvo en 44,22 ± 8,03. No se observó diferencia estadísticamente significativa en relación a estos parámetros según el sexo. Al año posterior al bypass se evidenció una disminución en el promedio del IMC a 31,92 kg/m² con diferencia estadísticamente significativa, los pacientes presentaron una reducción de 27,86% del exceso de IMC basal.

En relación a las comorbilidades que se asociaron con mayor frecuencia a obesidad en la investigación fueron: Enfermedad arterial hipertensiva 42,5%,

Síndrome metabólico 25%, Diabetes Mellitus 20%, Hipotiroidismo 17,5% y Gastritis 12,5 %.

Con respecto al grado de obesidad de los pacientes en estudio previo al bypass gástrico predominó en un 50% el grado III y al agrupar los grados II, III y IV el porcentaje se incrementa en un 90%.

Al determinar la exposición al sol de los pacientes en estudio se evidenció que de una exposición al sol adecuada en 62,5% (25 de 40) previo al bypass gástrico esta se incrementó al año de la misma a un 86,8% (33 de 38) pacientes, siendo las diferencias estadísticamente significativas; al estimar el fototipo de piel en la muestra de estudio según la clasificación de Fitzpatrick se observó que predominó el Fototipo III en un 52,5%, seguido por el Fototipo IV 35% y al evaluar los niveles séricos de vitamina D según el fototipo de piel previo y al año del bypass gástrico se obtuvo que hubo un incremento de este estadísticamente significativo en los fototipos III y IV. Los pacientes recibían 400U/I Vitamina D3 indicada por el cirujano.

Al evaluar el perfil metabólico óseo de los pacientes obesos previo al bypass gástrico se demostró que tanto el calcio sérico, relación calcio/creatinina, fósforo sérico, reabsorción tubular de fosfato, creatinina sérica, y Paratohormona (PTH), se encontraban dentro del rango de la normalidad; mientras que el marcador de resorción ósea C-telopéptido (CTX) se encontró incrementado. En relación a la

vitamina D estaba en rango de insuficiencia en un 38,5% y de deficiencia en un 28,25%. No se evidenció hiperparatiroidismo primario ni secundario. Por su parte, con respecto a la fosfatasa alcalina se evidenció que el 50% de los pacientes tuvo un valor inferior a 41,7 U/L; el 25% menor a 38,6 y el 75% de los pacientes menor a 77,9 U/L.

Al valorar Vitamina D y el perfil metabólico óseo 6 meses posterior al bypass gástrico se encontró que a excepción del CTX que seguía incrementándose y la vitamina D que se mantenía en rango de insuficiencia en un 36% y de deficiencia en un 26%, el resto de los parámetros se encontraban dentro del rango de la normalidad, por su parte la fosfatasa alcalina total tuvo un valor inferior a 45 U/L en el 50% de los pacientes e inferior a 52 U/L en el 75% de los mismos.

Por ultimo al determinar nuevamente los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo de los pacientes al año posterior al bypass gástrico se obtuvo que los parámetros que se habían mantenido en rango de normalidad continuaban así, mientras que el C-telopéptido (CTX) se había incrementado aún más con valores de (0,53± 0,18) ng/ml. Por su parte la vitamina D estaba en rango de suficiencia en un 52,7% con un descenso del porcentaje de insuficiencia a 34,2% y de deficiencia a 13,1%. No se evidenció hiperparatiroidismo primario ni secundario. Y en cuanto a la fosfatasa alcalina el 50% de los pacientes tuvo un valor inferior a 54,4 U/L.

Al comparar los promedios de vitamina D y el perfil metabólico óseo de pacientes obesos (previo, posterior a 6 meses y al año) del bypass gástrico se observó diferencia estadísticamente significativa entre las variables fósforo sérico, RTF, CTX y Vitamina D.

Se evidenció un incremento importante de los marcadores óseos C-Telopéptido en un 67,43% y Fosfatasa alcalina total en un 13,90% al año posterior al bypass gástrico.

Se demostró correlación inversa entre los valores de Vitamina D y PTH al año del bypass gástrico, o sea a medida que disminuye la Vitamina D se incrementa la PTH, confirmándose lo que ocurre de manera fisiológica en el ser humano.

En relación al promedio de la densidad mineral ósea de los pacientes obesos previo al bypass gástrico se determinó que se encontraban dentro del rango de la normalidad. Sin embargo es necesario destacar que hubo 3 pacientes con osteopenia.

Al evaluar nuevamente el promedio de la densidad mineral ósea al año posterior del bypass gástrico se evidenció un descenso importante de dichos valores en cada uno de los sitios explorados aunque seguían estando dentro del rango de la normalidad. Se observó la presencia de osteopenia en 5 pacientes.

Al comparar los promedios de densidad mineral ósea en ambos momentos de su determinación (previo y al año posterior al bypass gástrico) se demostró pérdida de masa ósea la cual se presentó en las 4 áreas de exploración: cuello de fémur (-5,83%); columna lumbar (-3,70%); antebrazo región 33% (-9,15%) y antebrazo región ultradistal (-13,41%) en todas con significancia estadística.

No se evidenció ninguna correlación entre las caracteristicas Clínico-epidemiológicas, Vitamina D y el perfil metabólico óseo.

No se evidenció ninguna correlación entre las caracteristicas Clínico-epidemiológicas, Vitamina D, perfil metabólico óseo y el bypass gástrico.

Basados en todos los hallazgos previamente mencionados es necesario destacar que en la investigación se demuestra que posterior al año del bypass gástrico ocurre por una parte, un discreto incremento de los niveles sericos de Vitamina D de 26,25 ng/ml a 32,10 ng/ml recibiendo los pacientes dosis de 400mgrs/ día de colecalciferol o Vitamina D3 sin embargo, el consenso de estudios para disminucion de fracturas con vitamina D sugiere que para la preservación de la masa ósea los niveles séricos de Vitamina D deben estar alrededor de 40ng/ml (166,167). Igualmente hubo un aumento marcado del remodelado óseo con pérdida de masa ósea tanto de hueso cortical como trabecular, por lo que que existe evidencia suficiente

como para avalar la hipótesis de la investigación es decir para rechazar la hipótesis nula, ya que a través de la investigación se demuestra como el bypass gástrico induce modificaciones en los niveles séricos de Vitamina D y en el perfil metabólico óseo de los pacientes obesos sometidos a tratamiento quirúrgico.

5.2. Recomendaciones:

Basado en esta investigación se sugiere:

a) La determinación preoperatoria de los niveles séricos de vitamina D a los pacientes obesos que van hacer sometidos a cirugía bariátrica (bypass gástrico) y su control postoperatorio a los 6 meses y cada año para sugerir dosis optimas de terapia sustitutiva de colecalciferol o Vitamina D3 que permitan garantizar niveles séricos adecuados. Ya que el uso de 400UI día de Vitamina D3 no alcanzó en la investigación los valores séricos de Vit D que garanticen una salud ósea adecuada.

b) Incluir dentro del protocolo preoperatorio de estudio de estos pacientes el perfil metabólico óseo y la densidad mineral ósea con controles anuales posterior a la cirugía para de esta forma ser vigilantes de los cambios que se producen en el remodelado óseo y por ende sobre la masa ósea e instaurar de manera rápida y oportuna el tratamiento adecuado.

c) Concientizar al personal médico especializado en cirugía bariátrica y metabólica sobre la importancia del estudio de la vitamina D y el perfil metabólico óseo para minimizar las complicaciones asociadas a estos.

d) Incluir dentro del equipo multidisciplinario de atención al paciente obeso que va hacer sometido a cirugía bariátrica (bypass gástrico) al especialista en metabolismo mineral.

e) Educar al paciente obeso que va hacer sometido a bypass gástrico sobre la importancia del estudio y el control en el tiempo de la Vitamina D, el perfil metabólico óseo y la densidad mineral ósea así como también las complicaciones que derivan de su alteración.

f) Promover y facilitar a través del Ministerio del poder popular para la salud y las sociedades científicas talleres y conferencias de difusión de normas y pautas educativas para establecer un sistema de vigilancia efectivo a toda la población de riesgo.

g) Continuar con esta línea de investigación para así fortalecer con la inclusión del estudio de la Vitamina D, el perfil metabólico óseo y la densidad mineral ósea la unidad multidisciplinaria de apoyo y atención al paciente obeso que será sometido a cirugía bariátrica (bypass gástrico).

CAPÍTULO VI

TEORIA DERIVADA

Durante los últimos años se ha observado un aumento considerable en la prevalencia de la obesidad alcanzando proporciones epidémicas. La obesidad constituye una de las enfermedades más importantes a nivel mundial, no solo por sus comorbilidades sino por su difícil manejo y prevención. Aunque la terapia conservadora con dieta, ejercicios y algunos fármacos es ampliamente utilizada, la evidencia señala que en pacientes con obesidad mórbida estos métodos pocas veces obtienen resultados satisfactorios en un porcentaje aceptable de pacientes.

La cirugía bariátrica viene a ser el tratamiento eficaz para los pacientes con obesidad mórbida. Sin embargo, este tipo de tratamiento puede causar diversas complicaciones nutricionales y metabólicas, especialmente cuando se realizan intervenciones malabsortivas y/o mixtas. Las alteraciones del metabolismo óseo, como el déficit de vitamina D, la malabsorción de calcio y el hiperparatiroidismo secundario, son frecuentes en este proceso, en el que, además, se produce un marcado aumento del remodelado óseo y una pérdida de la densidad mineral ósea tras la cirugía.

La deficiencia de vitamina D es un hallazgo frecuente en la población general y, más aun, en la población obesa. En este sentido, más del 80% de los pacientes en los que se va a realizar cirugía bariátrica presenta algún tipo de hipovitaminosis D y, con frecuencia, un hiperparatiroidismo secundario. En la población obesa venezolana se demostró la hipovitaminosis D igual a las investigaciones de Gil, M et al (55), Stein, E (21), Herranz, A et al (164) sin embargo, no se presentó hiperparatiroidismo ni primario ni secundario lo cual podría ser explicado por el descenso modesto que presentó la vitamina D y los niveles séricos de calcio dentro del rango de la normalidad.

Tras la intervención quirúrgica, las concentraciones de 25(OH) D3 generalmente no suelen mejorar y se ha observado en algunos estudios un aumento en los valores de PTH en más del 50% de los pacientes que es evidente a los 3 meses de la intervención. La administración de suplementos de calcio y vitamina D (400–800UI/día), se ha mostrado ineficaz en la prevención del déficit de vitamina D, del aumento secundario de PTH y la preservación de la masa ósea en varios estudios. En la población venezolana a diferencia del reporte de la literatura se evidenció un discreto incremento de los niveles séricos de la vitamina D a rango de suficiencia con dosis de 400 mgrs/día de colecalciferol o Vitamina D3 sin embargo, el nivel alcanzado no es el óptimo para la preservación de la masa ósea ya que según el consenso de disminución de fracturas con vitamina D el nivel de esta vitamina debe estar alrededor de 40ng/ml.

El parámetro diagnóstico de la hipovitaminosis D lo constituye la determinación sérica de 25(OH) D3. La deficiencia de vitamina D conduce a una disminución de la absorción de calcio y a un aumento secundario de la PTH; por esto, se ha indicado que la concentración ideal de 25(OH) D3 sería aquella que optimizara la absorción de calcio e inhibiera la hipersecreción de PTH. En este sentido, valores superiores a 80nmol/l (32ng/ml) optimizan la absorción de calcio e inhiben la secreción de PTH, mientras que valores inferiores a 25nmol/l (10ng/ml) se consideran una deficiencia franca de esta vitamina, ya que estos últimos incluso se han asociado al desarrollo de osteomalacia.

Si bien valores por debajo de 80 e incluso 100nmol/l se consideran una insuficiencia de esta vitamina, algunos autores han indicado que este límite se situaría en los 50nmol/l (20ng/ml). Sin embargo, es posible que en los pacientes a los que se les realiza bypass gástrico los requerimientos de vitamina D sean incluso superiores, ya que este tipo de cirugía produce una alteración adicional en la absorción intestinal de calcio. El calcio y la vitamina D no tan sólo son necesarios para el mantenimiento de la masa ósea, sino que, además, son fundamentales para la mineralización ósea. La determinación de los niveles séricos de vitamina D en la población de estudio de la investigación demostró que previo al bypass gástrico el 35,8% estaban en rango de insuficiencia y el 28,25% en deficiencia y al año posterior al procedimiento estos valores disminuyeron a 34,2% y 13,1% respectivamente y el valor promedio fue de 32,10ng/ml y esto podría ser explicado por una parte al

cumplimiento regular de la dosis suplementaria de vitamina D que cumplían los pacientes y por otra al incremento de la exposición al sol.

Siguiendo en este orden de ideas, vemos que tras la práctica de bypass gástrico se observa un marcado aumento de los marcadores de remodelado óseo con incrementos que oscilan entre 39 y 319% dependiendo del tipo de intervención, del marcador óseo y del tiempo de evolución. Así, por ejemplo, el aumento más marcado se ha observado en marcadores de resorción ósea como los telopéptidos aminoterminal y carboxiterminal del colágeno tipo I, por su parte en relación a los marcadores de formación ósea, como la osteocalcina, su incremento suele ser de menor magnitud, del orden del 39% a los 12 meses mientras que la fosfatasa alcalina ósea, un marcador de formación sensible y específico, no suele aumentar mucho tras la cirugía bariátrica.

La respuesta del remodelado óseo de los pacientes obesos venezolanos posterior a bypass gástrico no escapa a esta realidad los hallazgos coinciden con los reportes de literatura y de otras investigaciones como Czerwinska, E et al (67), Bruno, C et al (69). La importancia de su determinación está en el hecho de predecir masa ósea y ser un predictor independiente del riesgo de fractura, más allá de la obtenida por la medición de la DMO.

En relación a la masa ósea, los mecanismos por los que se produce su pérdida tras la cirugía bariátrica (bypass gástrico) son diversos y además de la alteración en la absorción del calcio y la vitamina D, la disminución de peso ha demostrado produce un descenso en los niveles de leptina, con la consiguiente disminución de la producción de osteoprotegerina (OPG), y un incremento de la actividad resortiva de los osteoclastos al no producirse el efecto bloqueador de la OPG sobre el RANKL, y por otra parte la leptina tiene la capacidad de regular el sistema de diferenciación osteoblástica. En la mayoría de los estudios donde se ha evaluado masa ósea pre y posterior a bypass gástrico se ha evidenciado una reducción sustancial y estadísticamente significativa en la DMO a nivel de la cadera que oscila entre 8-11% y un menor impacto sobre el descenso de DMO en columna lumbar de (3-7%).

La determinación de la masa ósea de los pacientes de la investigación mostró resultados sumamente interesantes ya que se evidenció pérdida de masa ósea en casi todos los pacientes en al menos un sitio corporal medido. Mayor compromiso se observó en hueso trabecular (95%), que en el cortical (90%), y ello puede ser explicado debido a que el hueso trabecular es metabólicamente más activo que el cortical, más sensible a los cambios bioquímicos, nutricionales y hormonales, por ende también es más susceptible de sufrir mayores pérdidas de tejido. La disminución del IMC induce en la biomecánica del hueso una disminución de la señal que producen y transmiten los osteocitos célula a célula, la cual es proporcional a la deformidad ósea y además disminuye la capacidad para detectar cargas mecánicas,

cuando estos estímulos están disminuidos se activa el remodelado óseo que conlleva a pérdida de masa ósea.

Basado en lo anteriormente señalado podemos culminar diciendo que a través de esta investigación se logró documentar las implicaciones que ocasiona el bypass gástrico sobre los niveles séricos de vitamina D, aun cuando más de la mitad de los pacientes del estudio alcanzó al año un valor promedio de 32,10ng/ml clasificado como rango de suficiencia para esta vitamina, este valor no es considerado por el consenso de estudios para disminución de fracturas con Vitamina D suficiente para preservar la masa ósea. Por otra parte también se demostró el efecto negativo sobre el remodelado óseo con incremento notorio de los marcadores con predominio el de resorción (CTX) y por ende daño sobre la masa ósea condicionando una disminución importante de la densidad del hueso tanto cortical como trabecular que conlleva a fragilidad y posterior fractura.

Es por lo que se hace necesario producir un cambio profundo de actitud de nuestra sociedad y de los profesionales en cirugía bariátrica y metabólica que lleven a considerar la obesidad como una enfermedad crónica, multifactorial, y a replantear estrategias coherentes médicas para su tratamiento multidisciplinario donde se involucre al especialista en metabolismo mineral tanto para la evaluación preoperatoria de estos pacientes como durante su posterior control y de esta forma garantizar adecuado manejo del metabolismo óseo y preservar la salud ósea, para de

esta forma poder disfrutar de los beneficios de salud y estilo de vida que resultan de la pérdida de peso, sin la amenaza de futuras complicaciones como fracturas osteoporóticas.

El interés investigativo, el esfuerzo humano, ético y profesional de indagar, dar a conocer y proponer posibles soluciones sobre la problemática planteada, es una alternativa viable para articular estrategias realistas que incidan en minimizar las complicaciones que sobre la vitamina D y el metabolismo óseo tiene el bypass gástrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311 Enero de 2015. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/ [Consultado 25-03-15]

2. Varela-Moreiras G, Alguacil M L F, Alonso A E, Aranceta B J, Ávila T J M, Aznar L S et al. Obesidad y sedentarismo en el siglo XXI: ¿Qué se puede y se debe hacer? Nutr. Hosp. [Internet]. 2013 Sep [citado 2016 Jun 08]; 28 (Suppl 5): 1-12. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013001100001&lng=es

3. Consenso SEEDO. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso FESNAD-SEEDO). Rev. Esp. Obes. 2011; Vol. 10, Supl.1

4. Ruiz, V; Peris, P; Gifre, L; Guañabens, N. Alteraciones del metabolismo óseo en la cirugía bariátrica. Medicina Clìnica.Vol. 136. Número 05. Febrero 2011.

5. Sánchez, J; Ybarra A. Hipovitaminosis D en pacientes afectos de obesidad mórbida: Efectos de la cirugía. [Tesis doctoral en internet].Universidad Autónoma de Barcelona. 2006.121p.Disponible en: http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4498/jsh1de1.pdf;jsessionid=C7DFE508F0E0A20E0FFD33A24B0438E4.tdx2?sequence=1

6. Hernández, J; Riancho, J; González, J. Síndrome metabólico, también del hueso? Med Clin (Barc). 2008; 130:745–50.)

7. Instituto Medico Europeo para la Obesidad (IMEO). 2015 Octubre 21. Archivo para la Estadística de Obesidad por categorías. [Internet Blog]. [Consultado el 15-01-15]. Disponible en: http://stopalaobesidad.com/category/estadisticas-obesidad-2/

8. Slotnisky, D. Desciende la Tasa de Obesidad en Estados Unidos. 23 Enero 2012. [Internet Blog]. [Consultado12-03-12]. Disponible en: http://blog.codeconutrilife.com/noticias-de-salud/desciende-tasa-obesidad-en-estados-unidos/

9. Ministerio de Salud y Dirección de Epidemiología y Demografía. Grupo ASIS. 2013. Análisis de Situación de. Salud según regiones. Colombia. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/An%C3%A1lisis%20de%20situaci%C3%B3n%20de%20salud%20por%20regiones.pdf

10. Castillo, E. Conozca más del sobrepeso y la obesidad. 18 Mayo 2011. [Internet Blog]. [Consultado 23-3-11]. Disponible en: http://www.estampas.com/2011/05/18/conozca-mas-del-sobrepeso-y-la-obesidad.shtml

11. Noticia al día. Venezuela es el segundo pais con más obesos en la region.01 Septiembre 2013. [Consultado 12-10-2013]. Disponible en: http://noticiaaldia.com/2013/09/venezuela-es-el-segundo-pais-con-mas-obesos-en-la-region/

12. Berrington, A;. Phil,D; Hartge,P; James, R; Flint, A et al. Índice de Masa Corporal y la mortalidad entre 1,46 millones de adultos blancos. N Engl J Med 2010; 363: 2211-2219

13. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc) 2000; 115: 587-597.

14. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y establecimientos de criterios de intervención terapéutica. Rev. Esp. Obes. 2007; 7-48

15. Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO). Instituto Médico Europeo de la Obesidad (IMEO). Diciembre 2011. Resumen de estadísticas de obesidad 2011. [Internet Blog]. [Consultado 12-05-2012]. Disponible en: http://stopalaobesidad.com/2011/12/07/resumen-de-estadisticas-de-obesidad-2011/

16. Angrisani,L; Santonicola, A; Lovino, P; Formisano, G; Buchwald, H; Scopinaro, N. Bariatric Surgery Worlwide 2013. Obes Surg 2015 Oct; 25 (10): 1822-1832.

17. Maluenda, F. Cirugìa Bariàtrica. Rev. Med. Clin. Condes - 2012; 23(2) 180-188]

18. Gletsu, N; Wright, B. Mineral Malnutrition Following Bariatric Surgery. Adv Nutr vol.4: 506-517, 2013

19. A, Jammah.. Endocrinas y metabólicas complicaciones después de la cirugía bariátrica. Arabia J Gastroenterol 2015; 21: 269-77

20. Fisher B, Schauer P: Medical and surgical options in the treatment of severe obesity. Am J Surg 2002; 184: 9S-16S

21. Stein E. Insuficiencia de vitamina D previo a la cirugía Bariátrica: factores de riesgo y un estudio piloto de tratamiento. Clinical Endocrinology 2009; 71(2):176-183.

22. - Greco E, Fornari R, Migliaccio S.: Is Obesity Protective for Osteoporosis? Evaluation of Bone Mineral Density in Individuals with High Body Mass Index. International Journal of Clinical Practice 64(6):817-820, May 2010.

23. Carrasco, M; Ruz, M; Rojas, P; Csendes, A; Rebolledo, A; Codoceo, J; Inostroza, BASFI-Fer; Papapietro, K; Rojas, P; Olivares, M. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. Obes Surg. 2009 Jan; 19(1):41-6.Epub 2008 Aug 6.

24. Fleischer, J; Stein, EM; Bessle, M; Della, Badia; Restuccia, Olivero-Rivera; McMahon, DJ; Silverberg, SJ. et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct; 93(10):3735-40. Epub 2008 Jul 22.

25. Buchwald, R; Buchwald M. Evolution of operative proeedures for the management of morbid obesity 1950-2000. Obes surgery 2002; 12: 705-717.

26. Payne JH, DeWind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunocolic shunts. Am J Surg. 1963;106:273

27. Deitel, M. Jejunocolonic and jejunoileal Bypass. An historical perspective In Update: Surgery of the morbidly obese patient 1989. . Chapter 8: 81-90.

28. Krenmer, A; Linner, R; Nelson, C. An experimentan evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. Ann Surgery 1954; 140: 439-44

29. Kenneth, G; Mae Donalds, Jr. Ovierew of the epidemiology of obesity and the early history procedure to remedy morbid obesity. Arch Surg 2003; 138: 357-60.

30. Leite, Marquez; Rodriguez F. Procedimientos quirúrgicos. Intrducao histórica. In cirugía da obesidade.2002; Chapter 20: 141-48.

31. Scopinaro, N; Adami, A; Marinari, G. Biliopancreatic diversion. World J Surg, 1998, 22:936-946.

32. Mason E. Gastric bypass in obesity. Surg Clin NA 1967; 47: 1345-51.

33. Kuzmak L. Future Plan son Adjustable Gastric Banding; potential for laparoscopic operations. Obesity Surg 1993; 3: 98.

34. Belachew M, Legrand M, Vincent V, Monami B, Jacquet N. L' approche coelioscopique dans le traitement de L'obesité. Morbide Annales de Chirurgie (Fr.) 1997; 51: 165-72.

35. Wittgrove AC, Clark GW, Ttremblay LJ. Laparoscopic gastric bypass Roux-en-Y, preliminary report of five cases. Obes Surg 1994; 4: 353-7.

36. Salinas, A. Tipos de cirugía bariátrica. Centro Metropolitano de la obesidad. [Internet Blog]. [Consultado 24-07-2013]. Disponible en: http://www.bariatrico.com/espaniol/tiposdecirugia.php

37. Bariátrica Venezolana. Cirugía de Venezuela para el mundo. 21 Agosto 2008. [Consultado 15-06-13]. Disponible en: http://bariatricavenezolana.foroactivo.net/t53-cirugia-de-venezuela-para-el-mundo.

38. Instituto Venezolano de los seguros sociales. (IVSS). Programa de cirugía bariátrica y metabólica ha realizado 250 intervenciones. [Consultado 13-08-2013]. Disponible en: http://www.ivss.gov.ve/noticia/PROGRAMA-DE-CIRUGIA-BARIATRICA-Y-METABOLICA-HA-REALIZADO-250-INTERVENCIONES.

39. Khaoime, A; Amir, N; Sofia, C. Calidad de vida, ansiedad y depresión en pacientes obesos en preoperatorio y postoperatorio de bypass gástrico.[Trabajo de grado académico en internet].Universidad de Oriente. 2008. [Consultado 25-09-14]. Disponible en: http://ri.biblioteca.udo.edu.ve/bitstream/123456789/1086/1/Tesis.CALIDAD%20DE%20VIDA.pdf

40. Brajkovich, I; Izquierdo, M; Nieto, R; Cordero, M. Tratamiento no farmacológico: aspectos nutricionales, estilo de vida y actividad física. Cirugía bariátrica. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. vol.10, supl.1, Mérida, oct.2012.

41. Betancourt, C; Morante, C. Modificación del riesgo cardiovascular en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica tipo bypass gástrico laparoscópico. Boletín Médico de Postgrado. Vol. XXIX Nº 3 – 4 Julio – Diciembre. Año 2013.

42. Navarrete, Aulestia1; Leyba1, S; Navarrete, L; García, Caballero; Sánchez, V; Pulgar, A; Vivas, A. Bypass gástrico en Y de Roux para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II con IMC de 30 a 35 kg/m2 Nutr. Hosp. vol.27 no.4 Madrid jul.-ago. 2012S.

43. Guangiroli, M. Cirugías Malabsortivas. Interpretación de sus mecanismos fisiopatológicos. [Internet]. Facultad Favoloro Argentina 2004. [Consultado 25-05-13]. 84p. Disponible en: http://www.nutrinfo.com/biblioteca/monografias/ob04-01.pdf

44. Vanlint, S. Vitamin D and Obesity. Nutrients. 2013 Mar; 5(3): 949–956

45. Chapin B, Le Mar H et al. Secondary Hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. Arch Surgery. 1996; 113: 1048-1052.

46. Sánchez, A. Vitamina D: Actualización. Rev. Méd. Rosario 76: 70-87, 2010.

47. Buffington C, Walker B, Cowan GS, Scruggs D. Vitamin D deficiency in the morbidly obese. Obes Surg. 1993; 3:421-4.

48. Worstman, J; Matsuoka L; Chen T. Decreased bioavailability of Vitamin D in obesity. Am J Nutr 2000; 62:390-3.

49. Marazuela, M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. Endocrinología y Nutrición. Vol.52.Nº05. Mayo 2005.

50. Heaney, R; Daves K. Calcium and weight. Clinical studies. J Am Coll Nutr.2002 Apr 21 ;(2):152s-155s.

51. Kamycheva, E; Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5™ tromso study. Eur J Endocrinology. 2004 Aug 151 (2); 167-172.

52. Liu, S; Song, Y. Dietary calcium, vitamin D and the prevalence of metabolic syndrome in midlee-age and older U.S women. Diabetes care 2005; 12:2926.

53. De Prisco, C; Levine, S. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. Am J Med. 2005; 118:51-7

54. Jackson RD, La Croix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006; 354: 669-83.

55. Gil, M; Vera, L. 25 OH vitamina d en adultos con obesidad. Universidad Central de Venezuela. 2013. [Trabajo de grado académico en internet].Universidad Central de Venezuela 2013. [Consultado 15-02-14]. Disponible en: http://saber.ucv.ve/jspui/bitstream/123456789/7937/1/25Hidroxivitamina%20D%20en%20adultos%20con%20obesidad.pdf

56. Blum M, et al. Vitamin D (3) in fat tissue. Endocrine 2008; 33: 90–94.

57. Terrícola, C; Beckman, L; Masodkar, K; Sibley, S. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. International Journal of Obesity 2012; 36, 387–396.

58. Cundy, T; Evans M; Kay, R; Dowman, M; Wattie, D; Reid, I.Effects of vertical-banded gastroplasty on bone and mineral metabolism in obese patients. Brit J Surg 1996; 83 (10): 1468-72

59. Pugnaly, M; Giusti,V. Bone metabolism and risk of secondary Hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese premenopausal women. Int J obesity Relat metabolic Disord: J in Ass st obese 2003;27(1) 110-116.

60. Newbury,L; Hlth, B;, Nurs, B; Dolan, K; Hatzifotis, M; Low, N. Calcium and vitamin D depletion and elevated parathyroid hormone following biliopancreatic diversion. Obes surg 2003; (13): 893-95.

61. Slater, G; Ren C. Serum fat-soluble vitamin deficiency end abnormal calcium metabolic after malabsorptive bariatric surgery. J Gastrointest surgery 2004; 8(1): 48-55.

62. Vázquez, C; Morejón; Muñoz, C; López, Y; Balsa, J; Koning, M; Maldonado, A; García, G; Peromingo, R; Fresneda, V. Repercusión nutricional de la cirugía Bariátrica según técnica de Scopinaro: análisis de 40 casos Nutr. Hosp. v.18 n.4 Madrid jul.-ago. 2003.

63. Ocón, S; Pérez, S; Gimeno, S; Ruesca, B; García, R. Eficacia y complicaciones de la cirugía Bariátrica en el tratamiento de la obesidad mórbida. Nutr. Hosp. (2005) XX (6) 409-414.

64. Álvarez, V; Cuevas A; Olivos, C; Berry, M; Farías, M. Déficit de micronutrientes a más de un año de postoperatorio en gastrectomía en manga. Nutr Hosp. 2014; 29(1):73-79

65. Nògues, X; Goday, A; Peña, M; Benaiges,D; De Ramón, M; Crous, X; Vial, M; Pera, M; Grande, L; Díez, A; Ramón, J. Pérdida de masa ósea tras gastrectomía tubular: estudio prospectivo comparativo con el by pass gástrico. Cir Esp. 2010; 88(2):103–109

66. Papapietro, K; Massardo, T; Riffo, A; Díaz, M; Araya, V; Adjemian, D; Montesinos,G; Castro, G. Disminución de masa ósea post-cirugía bariátrica con by-pass en Y de Roux. Nutr. Hosp (2013); 28 (3).

67. Czerwinska, E; Marcinowska, E; Walicka, M; Lisic, W; Wierzbicky, Z. La influencia de la cirugía Bariátrica sobre la homeostasis del calcio y los marcadores bioquímicos de recambio óseo en pacientes con obesidad mórbida. Endokrynol Pol. 2007 Mar-Apr; 58 (2):130-8. Polaco. PMID: 17578829 [PubMed - indexado para MEDLINE.

68. Moreiro, J; Ruiz, O; Pérez, G; Salinas, R; Urgeles, J; Riesco, M; García, M. La hormona paratiroidea y los niveles óseos marcadores en pacientes con obesidad mórbida antes y después de la derivación biliopancreática. Obes Surg. 2007; 17 (3):348-54.

69. Bruno, C; Fulford , A; Potts,J; McClintock,R; Jones,R; Cacucci, B; Gupta,Ch; Pavoreal, M; Considine, R. Los marcadores de recambio óseo en suero se incrementan a seis y 18 meses después de Roux-en-Y Cirugía Bariátrica: correlación con la reducción de la leptina. J Clin Endocrinol Metab 2010 Enero, 95 (1): 159-166.

70. Obinwanne, K; Riess, K; Kallies, K; Mathiason, M; Manske, B; Kothari, S. Efectos de la laparoscópica de bypass gástrico Roux-en-Y sobre la densidad mineral ósea y marcadores de recambio óseo. En: Cirugía para la Obesidad y Enfermedades Relacionadas, vol. 10, No. 6, 01.11.2014, p. 1056 a 1062.

71. Schafer, A; Weaver , C; Black, D; Wheeler, A; Chang, H; Szefc1, G Stewart, L; Rogers, S; Carter, J; Posselt , A. Intestinal Calcium Absorption Decreases Dramatically After Gastric Bypass Surgery Despite Optimization of Vitamin D Status. Journal of Bone and Mineral Research. Volume 30, Issue 8, pages 1377–1385, August 2015. ABSTRAC

72. Gutiérrez, J; Velásquez, M; Prieto, B. El tejido adiposo como órgano maestro en el metabolismo. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 19, No. 4. Octubre-Diciembre 2011.pp 154-162.

73. González, E. Obesidad: análisis etiopatogénico y fisiopatológico. Endocrinología y Nutrición. Vol. 60.Nùmero 01.Enero 2013.

74. Pèrusse, L; Rice, T; Bouchard, C. Genetic Componet to Obesity. Evidence from Genetic Epidemiology. Eur J Epidemiol 2012; 27:247–53

75. Hernández, R. Genoma y ambiente en la génesis de la obesidad. Rev Cubana Genet Comunit. 2013;7(1):5-11

76. Acosta, M; Lozada, M; Gasca, E; Ramos, F; Croda, M et al. Hormonas del eje intestino-cerebro como sistema regulador del peso corporal y su relación con la obesidad. Revista Electrónica Medicina, Salud y Sociedad Vol. 5, No. 3 (May-Ago) 2015.

77. Goossens, G; Blaak, E; Van Baak, M. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. Obes Rev 2003; 4: 43-55.

78. Sandoval, E. Obesidad: definición, clasificación, sintomatología y diagnóstico. Cap.9. Obesidad. Un enfoque multidisciplinario. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Primera edición, 2010.

79. Pi-Sunyer, F. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. Obes Res 2002; 10 (Suppl 2):97S-104S.

80. Zhang,Y; Liu,J; Yao,J; Ji,G; Qian,L et al. Obesity: pathophysiology and Intervention. Nutrientes. 2014 Nov; 6 (11): 5.153 a 5.183.

81. Barrera, A; Ávila, L; Cano, E; Molina, M; Parrilla, J. Guía de práctica clínica Prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad exógena. Medigraphic.com 2013;51(3):344-57.

82. Organización Mundial de la Salud. (OMS). Mayo 2014. [Internet]. [Consultado 17-8-14]. Disponible en: http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/index.html

83. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y establecimientos de criterios de intervención terapéutica. Rev. Esp. Obes. 2007; 7-48.

84. Yumuc, V; Tsigos, C; Schindler,F; Micic, B. European guidelines Obesity management in adults. Obes Facts. 2015; 8(6):402-424.

85. Apovian,C; Aronne, L; Bessesen, D; Mcdonnell, M; Hassan, M. Pharmacological Management of Obesity: A Clinical Practice Guideline of the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab, February 2015, 100(2):342–362

86. Rubio, M; Martínez, C; Ovidio, V, Larrad, A; Salas, J; Puyol, J; Dìez, I; Moreno, B. Documento de consenso sobre cirugía Bariátrica. Rev. Esp. Obes. 2004; 4: 223-249.

87. Brasesco, O; Corengia, M. Cirugía Bariátrica: técnicas quirúrgicas. Septiembre 2012. [Internet]. [Consultado 12-7-13]. Disponible en: http://www.sacd.org.ar/dsetentaydos.pdf.

88. Escrig, J.; Martínez, D.; Sobre el índice de masa corporal esperable o deseable.Cir. Esp. 2010; 87: 193–196.

89. Shikari, M; Orimo, H. The ultra-long-term treatment of senil osteoporosis with 1 hidroxyvitamin D3. Bone Mineral 1993; 20:223-234.

90. Holick, M,; Siris, E; Binkley, N; Beard, M; Khan, A; Katzer, J; Petruschke, R; Chen, E; Papp, A. Vitamin D insufficiency is highly prevalent among North American women treated for osteoporosis. . J Clin Endocrinol Metab 2005 Jun; 90 (6): 3215-24. Epub 2005 29 de marzo.

91. Quesada, J; Sosa, M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. Rev. Osteoporos Metab Miner 2011 3; 4:165-182.

92. Eitenmiller, R; Lander, W; Lin J. Vitamin D. Cap 2. Vitamin Analysis for the Health and food Sciences. Second edition. 2016. Pp. 83-90. Disponible en: https://books.google.co.ve/books?id=ynRFKhXRmvkC&pg=PA86&lpg=PA86&dq=Physical+properties+of+vitamin+d&source=bl&ots=TkK9wpU3CA&sig=Z8cH_L4kdbbASE8T5oZlDIMmI_s&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjdvObPs6PNAhUJej4KHQbvCys4ChDoAQg4MAQ#v=onepage&q=Physical%20properties%20of%20vitamin%20d&f=false

93. Navarro, C.; Quesada, J. Vitamina D, determinante de la salud ósea y extra ósea; importancia de su suplementación en la leche y derivados. Nutr Hosp. 2015; 31 (Supl. 2): 18-25.

94. Holick, M; Shils, M.; Olson, J.; Shike, M; Ross, A. Vitamina D. Nutrición en salud y enfermedad. 9ª edición. Volumen 1. México: McGraw-Hill Interamericana editores, 2002a. p. 381-399.

95. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina D, huesos y dientes. Endocrinología y reproducción.Cap.79. pp. 955-972. 2014. Disponible en: ual.dyndns.org/biblioteca/fisiología/Pdf/Unidad%2014.pdf

96. Sánchez, A. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. Guía práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Vol. 50, Nº 2. 2013.

97. Olmos, A; Avila, E; Duran, M; Diaz, L. Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity: Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes. Nutrientes 2015, 7, 443-480

98. Uzcátegui, L. Vitamina D: Más allá de sus efectos esqueléticos. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. v.10 n.1 Mérida feb. 2012

99. Lips, P. Vitamin D physiology. Progress in Biophysics & Molecular Biology. 2006; 92(1):4-8.

100. Molina, P. Glándula paratiroides y regulación del calcio y fosfato. Endocrinología y fisiología metabólica.2014. Cap. 64. pp. 643-654.

101. Bischoff-Ferrari, H; Gordon, M; Hanley, D; Heaney, R; Murad, M; Weaver, C. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr; 97(4):1153-8. Epub 2012 Mar 22.

102. González, L; Rodríguez, E. Situación en vitamina D y estrategias para alcanzar las ingestas recomendadas. Nutr Hosp. 2014; 30 (Supl. 2):39-46.

103. Tai, S; Bedner, M; Phinney, K. Desarrollo de un procedimiento de medición de referencia candidato para la determinación de la 25-hidroxivitamina D3 y 25-hidroxivitamina D2 en suero humano utilizando isótopo de dilución de cromatografía líquida-espectrometría de masas tándem. Anal Chem. 2010; 82: 1942-8. 10.1021 / ac9026862 [PMC libres artículo] [PubMed] [Cruz Ref].

104. Turpeinen, U; Hohenthal, U; Stenman, U. Determination of 25-hydroxyvitamin D in serum by HPLC and immunoassay. Clin Chem 49: 1521-24, 2003.

105. Farrell, C; Herrmann, M. Determinación de la vitamina D y sus metabolitos. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27: 675-88. 10.1016 / j.beem.2013.06.001 [PubMed] [Cruz Ref]

106. Cañabete J, Zapata I, Oltra J, Hernández P. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo en el estudio de la masa ósea en la mujer con menopausia reciente sin osteoporosis. Med Clin (Barc) 2005; 124 (7): 241-249.

107. Mata, J; Ferreiro, C. Determinación de los metabolitos principales de la vitamina D en suero mediante extracción en fase sólida en línea con cromatografía líquida espectrometría en masas en tándem. Rev de osteoporos metab miner 2010. 2; 2: 55-61.

108. Hollis, B. Assay of circulating 1,25-dihydroxyvitamin 1), involving a novel single cartridge extraction and purification procedure. Clin Chem 1986; 32:2060-2063

109. Bordallo, C; Saavedra, M. Controversias en la medición de 25 (OH) Vitamina D: comparación de dos metodologías Rev. argent. endocrinol. metab. vol.48 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires abr./jun. 2011.

110. Barberàn, M; Aguilera, G; Brunet, L; Maldonado, F. Déficit de vitamina D. Revisión epidemiológica actual. Rev Hosp Clín Univ Chile 2014; 25: 127 – 34.

111. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RPet al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1911-30.

112. Infac. Vitamina D: Evidencias y Controversias. 20 Liburukia. Volumen 20, Nº 2. 2012.

113. Srhroff, R; Knott C; Rees L. The Virtues of Vitamin D but how much is too much? Pediatr Nephrol 2010; 25: 1607-1620.

114. De la Calle, T. Raquitismo carencial. Raquitismos resistentes. Pediatr Integral 2015; XIX (7): 477 – 487

115. Colombiana de Salud S.A. Guía de Manejo Consulta Especializada de Reumatología. Osteoporosis Junio 2012. Pág. 1-30. Disponible en: http://www.colombianadesalud.org.co/GUIAS_MEDICINA_ESPECIALIZADA/GUIAS%20CONSULTA%20ESPECIALIZADA/REUMATOLOGIA/06%20OSTEOPOROSIS.pdf

116. Velásquez, G; Riera, G. Magnitud del problema. Osteoporosis. Una visión integral. Copyright Aventis Pharma 2001 p 5-16.

117. Cavalier, E; Bergmann,P; Bruyere, O; Delayane, P; Durnez, A. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis. Osteoporosis Int. 2016 Disponible en: http://www.esceo.org/sites/esceo/files/publications/OP%20Int%202015.pdf

118. Matkoviv, V; Heaney R. "Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior". Am J Clin Nutr 1992; 55: 992-996.

119. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina D, huesos y dientes. Endocrinología y reproducción. 2014. Cap. 79.pag.955-972.

120. Medcalf1,R; Livesey, S; Traianedes, K. The dynamics of adult hematopoiesis in the environment of bone and bone marrow British Journal of Haematology. Volume 170 , Issue 4 , pages 472–486 , August 2015

121. Buchowski, M. Calcium in the Context of Dietary Sources and Metabolism, in Calcium: Chemistry, Analysis, Function and Effects , 2015, pp. 3-20.

122. Gómez, C; Rodríguez, M. Metabolismo del calcio, del Fósforo y del Magnesio. Manual práctico de osteoporosis y Enfermedades del metabolismo mineral.2004. Capitulo II. Pág. 7-12.

123. Orozco, P. Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis 2001. Inf Ter Sist. Nac. Salud 2001.25 (5); 117-141.

124. Bonaiuti, D; Shea, B; Lovine, R; Negrini, S; Robinson, V. Exercice for preventingand treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). En: The Cochrane Library. Chichester: John Willey and Sons, 2004.

125. Food Sources of Calcium and Vitamin D Health Link BC. Number 68e Nutrition Series - August 2014.

126. Riggs, M. Osteoporosis. 2da Ed. USA. 1995.

127. Surco, V; Contreras, A. Alteraciones del calcio hipocalcemia e hipercalcemia. Rev. Act. Clin. Med v.39 La Paz dic. 2013.

128. Albalate, M; Sequera, P; Rodríguez, M. Trastornos del calcio, el fósforo y el magnesio. Nefrología Vol. 7 Nº 1 Año 2012.

129. Brandan, N; Llanos, I; Rodríguez, A. Regulación hormonal del balance fosfocálcico. Cátedra de Bioquímica-Facultad de Medicina- U.N.N.E. Edición 2012.

130. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Osteoporos Int 1998; 8 (Suppl 4); 1-88.

131. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Oseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Rev Clin Esp 2003;203: 496-506

132. Indumati, V; Patil, V. Biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis current concepts. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2010; 4: 2089-2097.

133. Rico Lenza Horacio. Marcadores biológicos del recambio óseo. Medicina y Práctica clínica. Marzo 1998. Volumen 3, Número 1

134. Gimeno, J. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2 (Supl 3): S12-S21

135. Muñoz, J; Carrasco, M. Hormona paratiroidea. Formas moleculares y utilidad diagnóstica. 2009, Ed Cont Lab Clín; 13: 33-48

136. Cebriàn, P. Estudio de las alteraciones en la masa ósea mediante densitometría: prevalencia, factores de riesgo y evolución. Universidad de Valladolid. 2013.

137. Diaz, M; Carrasco, J; Honorato, J; Pérez, R; Raspado, A; Ruiz, I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Osteoporosis Int 1997; 7: 59-64.

138. Cosman, F; Beur,S; LeBoff,M; Lewiecki, E; Tanner, B. Guía del clínico para la Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014; 25 (10): 2359-2381

139. Bonnick, S. Bone Densit.ometry in clinical practice. Application and interpretation. 2nd Edition .2004; pp 2-3.

140. Leibs, E; Lewiecki, E. Official Position of the International Society for Clinical Densitometry. Journal of Clinical Densitometry.2004; 7 (1): 1-51.

141. Código de ética para la vida. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias Enero.2011.

142. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. 1999. Publicada en Gaceta Oficial Extraordinaria N° 5.453 de la República Bolivariana de Venezuela. Caracas. (Marzo 24, 2000).

143. Ley del Ejercicio de la Medicina. Gaceta Oficial de la República de Venezuela Nº 3002. Extraordinario. Venezuela. (23 de agosto de 1982).

144. Código de Deontología Médica. Aprobado durante la LVIII reunión de la Asamblea de la Federación Médica Venezolana. Barquisimeto (2003).

145. Meza, L. El paradigma positivista y la concepción dialéctica del conocimiento. Revista Virtual, Matemática Educación e Internet. Febrero 2010. [Consultado 17-10-13].Disponible en: https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:4prEse6q82wJ:entremaestros.files.wordpress.com/2010/02/el-paradigma-positivista-y-la-concepcion-dialectica-del-conocimiento.pdf+origen+del+conocimiento+positivista+pdf&hl=es-419&gl=ve&pid=bl&srcid=ADGEEShNcHmBMYKI6lxKGkAK4GlfgxpJsxpV1suI02UtAsRaZb8rK6yeoA56lXGVg3kvGFVJTeHQoSYsrlud5G9zuW-w703N0gwDIwLIT8dSUvMOZbIvEX4716Gz5mui4dhGT23igot&sig=AHIEtbSdexPgSzHutv0byIb_gR4rVo6KtA.

146. Leal, J. La autonomía del sujeto investigador y la metodología de investigación. 3era edición. Valencia: SignoS, Ediciones y Publicaciones. 2011.

147. Hernández, S; Fernández C. Metodología de la Investigación. Editorial McGraw Hill. 2010. [Consultado 12-03-13]. Disponible en: http://www.upsin.edu.mx/mec/digital/metod_invest.pdf.

148. Marín, D; Del pozo, A. Fototipos cutáneos. Conceptos generales. Vol. 24 núm. 5 mayo 2005. Unidad de tecnología farmacéutica. Facultad de farmacia. Universidad de Barcelona. [Consultado 11-04-13]. Disponible en: https://es.scribd.com/doc/264331349/fototipos-cutaneos

149. Armas, L; Dowell, A; Duthuluru, H; Hollis, B. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. J Am Acad Dermatol. 2007; 57:588-93. Medline.

150. Holick M. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am J Clin Nutr. 1995; 61:638S-45S.

151. WHO Fact sheet N° 305. Ultraviolet radiation and human health. December 2009. [Consultado 18-09-13]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs305/en/.

152. Dobbinson S, Wakefield, M; Colina, D; Girgis, A; Aitken, J; Beckmann, K; Reeder, A; Rebaño, N; Spittal, M; Fairthorne, A; Bowles, K. De la exposición al sol y protección solar en niños: prevalencia en Australia y factores parenterales relacionados. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 938-47

153. Mercola, J. ¿Podría Este Simple Habito Realmente Reducir el Cáncer y la Diabetes en un 50%? Septiembre 2010. [Internet Blog]. [Consultado 21-01 15]. Disponible en: http://espanol.mercola.com/boletin-de-salud/podria-este-simple-habito-realmente-reducir-el-cancer-y-la-diabetes-en-un-50-por-ciento.aspx.

154. Binkley, N; Novotny, R; Krueger, D; Kawahara, T; Daida, Y; Lensmeyer, G; Hollis, B; Drezner, M. Estado de la vitamina D baja a pesar abundante exposición al sol. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun; 92 (6): 2130-5. Epub 2007 10 de abril.

155. Organización Mundial de la Salud (OMS); Organización Meteorológica Mundial; Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente; Comisión Internacional de Protección contra la Radiación no Ionizante. Índice UV Solar Mundial Guía Práctica 2003. [Consultado 16-05-13]. Disponible en: http://www.who.int/uv/publications/en/uvispa.pdf

156. Efectos sobre la salud de la exposición al sol: “Los riesgos y beneficios" 2010-05-13. Noviembre 2008. [Consultado 23-11-14]. Disponible en: http://copro.com.ar/Efectos_sobre_la_salud_de_la_exposicion_al_sol.html.

157. WHO Fact sheet N° 305. Ultraviolet radiation and human health. December 2009. [Consultado 19-11-13]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs305/en/.

158. Biblioteca nacional de medicina de los EEUU. Vitamina D. Actualizado 2/2/2015. [Consultado 23-4-15]. Disponible en: https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002405.htm

159. Biblioteca nacional de medicina de los EEUU. Vitamina D. Revisado 02/16/2015. [Consultado 23-4-15]. Disponible en: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/929.html

160. De la Vega, N. La vitamina D: nutriente esencial para la salud. 2012. (951) 781-2142.

161. Organización mundial de la salud (OMS). ¿Qué medidas sencillas pueden tomarse para protegerse del sol? 28 de mayo de 2015. [Consultado 11-06-15]. Disponible en: http://www.who.int/features/qa/40/es/

162. Oviedo, G; Marcano, M; Salim, A; Morón, S. Exceso de peso y patologías asociadas en mujeres adultas. Nutrición Hospitalaria; 2007; 22(3), 358-362.

163. Velasco N, Haberle S, Alfaro R, Araya A, Lancellotti D. Experiencia en cirugía bariátrica en un hospital regional. Rev Chil Cir 2008; 60:108-115.

164. Herranz A, García M, Álvarez D. Concentraciones deficientes de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. Endocrinol Nutr 2010; 57: 256-261.

165. Lorenzo, J; Boente, R; Fojón, M. Déficit de vitamina D y obesidad. Revista de endocrinología y Nutrición. Vol. 59. Núm. 06. Junio 2012 - Julio 2012

166. Chapuy, M; Areot, M; Duboeuf, F; Brun, J; Crouzet, B; Arnaud, S et al. Vitamin d3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 237: 1637-42.

167. Dawson-Hugues B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokol LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. Ann Intern Med 1991; 115: 505-12.

A N E X O S

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dra. Derika N López G.

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a pacientes obesos que acuden a la consulta de un especialista en cirugía bariátrica metabólica en el Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia. Edo. Carabobo y que se les invita a participar en la investigación "Implicaciones del bypass gástrico en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo en pacientes obesos".

Este documento de Consentimiento Informado consta de dos partes:

a) • Información (proporciona información sobre el estudio)

b) • Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar)

Se le dará una copia del documento completo de Consentimiento Informado.

Parte I. Información.

Dra. Derika N López G; soy Médico Internista y Especialista en Metabolismo Mineral, Profesora de la Universidad de Carabobo, adscrita al centro de investigaciones UNILIME, actualmente estoy realizando el Doctorado en Ciencias Médicas en la Universidad de Carabobo y como parte de los requisitos del (Programa) se llevará a cabo un trabajo de investigación sobre cuáles son las Implicaciones del bypass gástrico en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo en pacientes obesos. Le voy a dar información e invitarle a participar de esta investigación.

Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me para según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme a mí, ò a mi tutor el doctor Gregorio Riera Espinoza.
Universidad de Carabobo. Doctorado en Ciencias Médicas.

La Obesidad es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la "Epidemia del siglo XXI", su prevalencia se ha incrementado, adquiriendo proporciones epidémicas. En su tratamiento las medidas higiénico-dietéticas y los fármacos no consiguen, en la mayoría de los casos, controlar adecuadamente las comorbilidades. Hasta ahora, la cirugía bariátrica es el único tratamiento que consigue alcanzar estas expectativas; sin embargo es una cirugía compleja, no exenta de complicaciones tanto inherentes a la técnica cómo desde el punto de vista metabólico y nutricional, con afectación del metabolismo fosfocálcico pudiendo desarrollarse alteraciones en el metabolismo mineral óseo que incluyen la reducción de la masa ósea, el aumento del remodelado óseo y los trastornos de la mineralización ósea. El indagar sobre estas complicaciones en nuestros pacientes obesos venezolanos es la razón por la que hacemos este estudio.

Esta investigación incluirá: a) responder un instrumento de recolección de información semiestructurada sobre datos personales, aspectos epidemiológicos (comorbilidades, tratamiento), clínicos (peso, talla, IMC) y un cuestionario de exposición al sol b) realización de estudios paraclínicos: b.1) exámenes de laboratorio para los séricos (se tomaran muestras de sangre en ayunas (10 ml) la extracción se realizará por punción venosa) que incluyen: (calcio sérico, relación calcio/creatinina, fósforo sérico, fosfatasa alcalina, Paratohormona (PTH) y C-Telopéptido (CTX); y para las pruebas bioquímicas urinarias se empleará una muestra de orina de la segunda micción matutina, emitida 2 horas después de la primera, se determinará (calcio, fósforo, creatinina). Todos estos exámenes de laboratorio forman parte de los requeridos para la intervención quirúrgica y su posterior control a los (6meses y al

año). Las muestras biológicas obtenidas durante este procedimiento de investigación, serán usadas solamente para esta investigación y serán destruidas después de 1 año, cuando la investigación se haya completado. b.2) de igual forma se realizará densitometría ósea para la medición y evaluación de su masa ósea (previo y al año del bypass gástrico). Se le hará una evaluación médica previo a la cirugìa y dos controles sucesivos posteriores a la misma a los 6 meses y al año momento en el que termina la investigación.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted tiene el derecho de retirar el consentimiento para la participación en cualquier momento. El estudio no conlleva ningún riesgo ni recibe ningún beneficio. No recibirá compensación por participar. El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público.

Si tiene alguna pregunta sobre esta investigación, o dudas sobre los derechos como participante en este estudio, puede comunicarse al Tf. 0416-6422514 investigador principal, o con mi tutor de investigación Dr. Gregorio Riera. Centro Policlínico Valencia, Planta Baja, Consultorio Nº 106

Parte II: Formulario de Consentimiento

He sido invitado a participar en la investigación de la Dra. Derika N. López G sobre las "Implicaciones del bypass gástrico en los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo en pacientes obesos", entiendo que me realizaré exámenes de laboratorio previo, a los 6 meses y al año del bypass gástrico así como también determinación de mi masa ósea previa y al año de la cirugía. Me realizarán 3 evaluaciones médicas. Se me ha proporcionado el nombre del investigador que

puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído el procedimiento descrito arriba. La investigadora me ha explicado el estudio y ha contestado mis preguntas. Voluntariamente doy mi consentimiento para participar en el estudio de Dra. Derika López sobre las " Implicaciones del bypass gástrico sobre los niveles séricos de Vitamina D y el perfil metabólico óseo en pacientes obesos. "

He recibido copia de este documento.

Nombre del participante: _____

Firma del participante: _____

CI. del participante: _____

Fecha: (Día/mes/año)_____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmo que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador: _____

Firma del Investigador: _____

Fecha (Día/mes/año): _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado.

ANEXO 2

Instrumento de recolección de datos

Implicaciones del bypass gástrico en los niveles séricos de vitamina D y el perfil metabólico óseo en pacientes obesos

Numero de historia: _____

Fecha de ingreso: _____

I.- Datos generales

Nombre: _____ CI: _____

Sexo: F ____ M ____ Edad: _____

Dirección: _____

Teléfono 1: _____ Teléfono 2: _____

E mail personal: _____E mail contacto: _____

II. Antecedentes:

II.1 (Co-Morbilidades):

II.2 Tratamiento:

III.-Datos clínicos:

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ (Previo bypass gástrico)

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ (Posterior al año bypass gástrico)

Obesidad Tipo I: _____Obesidad Tipo II: _____ Obesidad Tipo III:_____

Obesidad Tipo IV: _____Obesidad Tipo V: _____

IV. -Estudios Paraclínicos: IV.1 Laboratorio

Determinación del Perfil Metabólico Óseo	**Previo al bypass gástrico** Fecha:	**A los 6 meses del bypass gástrico** Fecha:	**Al año del bypass gástrico** Fecha**:**
Calcio Sérico (mg/dl)			
Calcio Urinario			
Relación Calcio/Creatinina			
Creatinina sérica			
Fósforo Sérico (mg/dl)			
Fósforo Urinario			
Reabsorción Tubular de Fosfato (%)			
Fosfatasa Alcalina (UI/L)			
CTX (ng/ml)			
PTH (pg/ml)			
Vitamina D (ng/ml)			

IV.2 Densitometría Ósea.

Determinación de la Densidad Mineral Ósea	**Previo al bypass gástrico** Fecha:	**Al año del bypass gástrico** Fecha:
DMO Cuello Fémur Izquierdo (Grsm²/Tscore-Zscore)		
DMO Columna Lumbar L1-L4 (Grsm²/Tscore-Zscore)		
DMO Antebrazo, región 33% (Grsm²/Tscore-Zscore)		
DMO Antebrazo, región ultradistal (Grsm²/Tscore-Zscore)		

V.- Fecha del Bypass gástrico: _____

ANEXO 3

Cuestionario de exposición al sol

Implicaciones del bypass gástrico en los niveles séricos de vitamina D y el perfil metabólico óseo.

a) Fototipo de piel.

Fototipo I _____ Fototipo IV _____

Fototipo II _____ Fototipo V _____

Fototipo III _____ Fototipo VI _____

b) Área del cuerpo expuesta al sol.

	Si: 1 (Nx1)	**No: 0 (Nx1)**
Cara		
Tórax anterior		
Tórax posterior		
Miembros superiores		
Miembros inferiores		

c) Tiempo de exposición (en minutos).

Tiempo de exposición al sol (minutos)	
< 20 minutos (0 pts.)	
≥ 20minutos (1 pts.)	

d) Momento de exposición (por semana).

Número de veces que se expone al sol en una semana	
< 2 veces a la semana (0 pts.)	
≥2 veces a la semana (1pts.)	

e) Uso de protección solar.

	Si (0pts)	**No (1Pts)**
Sombrero/Gorra		
Camisa cerrada		
Pantalones		
Lentes		
Cremas protectoras		

Resultado total del cuestionario:

- **Inadecuado: ≤ 4 pts. _____**
- **Adecuado: > 4 hasta 8 pts. _____**
- **Excesivo: > 8 pts. _____**