

ANEMIA POR DÉFICIT DE COBRE EN PACIENTE CON CIRUGÍA BARIÁTRICA

Dra. María Dolores Fernández González. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Valdecilla. Santander.

Dra. María Teresa García-Unzueta. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Valdecilla. Santander.

Palabras clave: cirugía bariátrica, ceruloplasmina, cobre sérico.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 33 años que ingresa con síntomas de astenia y ánimo depresivo con olvidos frecuentes que interfieren en su trabajo. Cinco años antes refería haber experimentado una intervención bariátrica con objeto de reducir peso. Se realizó By-Pass Gástrico en Y de Roux (BGYR). El tratamiento instaurado durante esos cinco años había sido suplementación con calcio (Ca), vitamina D y complejos polivitamínicos, abarcando el campo a todos los micronutrientes. No se administró terapia especial con zinc (Zn).

Resultados de las pruebas de laboratorio:

- Hematología: leucocitos: 3100/ μ L (V.R. 3900-11100); Hematíes: 3200 10^3 ; Hemoglobina (Hb): 9 g/dL (V.R. 12-15,5); Volumen Corpuscular Medio (VCM): 106 fL (V.R. 80-99); plaquetas: 150000 (V.R. 150-450).
 - Morfología de sangre periférica: anisocitosis leve de serie roja.
 - Morfología en medula ósea: aumento de la serie eritroide con rasgos displásicos de binuclearidad y puentes citoplasmáticos. Vacuolas en algunos elementos mieloides.
 - Se inició tratamiento con hierro intravenoso, pero tras la normalización de los parámetros de hierro persistía la anemia y la displasia sanguínea.
 - Bioquímica:
 - Metabolismo del hierro: Hierro (Fe): 45 μ g/dL (V.R. 50-145); Índice de Saturación de la Transferrina (IST): 13 % (V.R. 15-67); Ferritina: 129 ng/mL (V.R. 10-291).
 - Perfil estándar bioquímico normal.
 - Pruebas hepáticas normales: GOT: 22 U/L (V.R. 1-31), GPT: 25 U/L (V.R. 12-40), Gamma-GT: 17 U/L (V.R. 7-32), Fosfatasa alcalina: 49 U/L (V.R. 40-129).
-

- Niveles de vitamina B12 séricos normales: 479 pg/mL (V.R. 211-911).
- Niveles de ácido fólico séricos normales: 9,9 ng/mL (V.R. 2.6-20).

Ante estos hallazgos la paciente fue derivada al Hospital de Referencia y en el estudio del caso se encontraron niveles anormalmente bajos de cobre (Cu) sérico: 30 µg/dL (V.R. 68-143) y ceruloplasmina (Cp) sérica: 16 mg/dL (V.R. 18-24).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presencia de niveles bajos de Cu sérico puede deberse a:

- Metabolopatías como la Enfermedad de Menkes y Enfermedad de Wilson (EW) cuyo diagnóstico se realiza mediante cuantificación de Cu en tejido hepático.
- Cuadros de deficiencia adquirida de Cu que actualmente se encuentran descritos como causa iatrogénica de tratamientos o intervenciones que afectan a la absorción del tubo digestivo como son la gastrectomía, by pass gástrico como tratamiento de la obesidad, alimentación por sonda, tratamiento con Zn, para tratar la EW o cuando se aplica nutrición parenteral en diversas patologías del tubo digestivo.

Es posible encontrar concentraciones de Cp bajas en otras situaciones fisiopatológicas como en cualquier causa de hipoproteïnemia (desnutrición, malabsorción, cirrosis, síndrome nefrótico), en la deficiencia de Cu, en enfermedades muy poco frecuentes como el síndrome de Menkes y la aceruplasminemia, así como en recién nacidos, hepatitis fulminante, en el 20 % de individuos heterocigotos para la EW y en pacientes con alimentación parenteral carente de Cu.

FUNCIÓN DEL Cu A NIVEL FISIOLÓGICO

La vida dentro de sus modelos de producción de energía aplica una amplia gama de sistemas, entre los que se incluyen los procesos oxido-reducción. Dentro de este papel, tenemos las propiedades que aportan los elementos esenciales que lo son en virtud de su actividad de transferencia electrónica la cual realizan unidos a cofactores enzimáticos como flavinas y quinonas desarrollando su función como componentes prostéticos o como coenzimas. El par $\text{Cu}^{+2}/\text{Cu}^{+1}$ actúa en el rango de potenciales: 0.2–0.8 mV, que confiere una actividad importante en la cesión y captación de electrones.

El Cu está implicado en la actividad de múltiples enzimas y se encuentra en todos los tejidos, pero su acción es más intensa en los órganos de elevada actividad metabólica: hígado, cerebro, riñón y corazón.

Las principales enzimas cuprodependientes son:

- *La citocromo C oxidasa*: se encuentra en la mitocondria correspondiente al complejo IV de la cadena respiratoria.

- *La superóxido dismutasa*: tiene una importante defensa antioxidante para las células expuestas al oxígeno. La enzima superóxido dismutasa (SOD) cataliza el paso de superóxido a oxígeno y peróxido de hidrógeno: $O_2^{\cdot -} + O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$. Las superóxido dismutasas que actúan como enzimas antioxidantes a nivel intra y extracelular. La extracelular es secretada por el hígado y neutraliza radicales libres procedentes de la respuesta inmune actúan por tanto como proteínas de fase aguda que son secretadas en situaciones de stress inflamatorio.
- *Las lisil oxidasas*: enzimas extracelulares que intervienen en la formación de puentes implicados en la síntesis del colágeno y la elastina.
- *Las ferroxidasas*: promotoras del paso de Fe^{+2} a Fe^{+3} , forma en que el hierro (Fe) es transportado por la transferrina.
- *La enzima delta-9-saturasa*: convierte el ácido esteárico C18 saturado en ácido oleico monoinsaturado. En la deficiencia de Cu si no se desatura el ácido esteárico entra en la ruta biosintética del colesterol pudiendo producir hipercolesterolemia.
- *Las aminooxidasas cuprodependientes*: relacionadas en la degradación de aminas biógenas como la dopaminabeta hidroxilasa que interviene en el paso de dopamina a noradrenalina.
- *Las tirosinasas cuprodependientes*: que transforman la tirosina en dihidrofenilalanina (precursor de la melanina), mediante la generación de dihidroxifenilalanina (DOPA).
- *La oxidasa cuprodependiente*: necesaria para la activación de la vitamina C a nivel de los tejidos conjuntivos. De aquí que en las deficiencias de Cu puedan presentarse alteraciones similares al escorbuto.

El Cu interviene en la síntesis de la queratina a través de la formación de puentes disulfuro que conforman la constitución del pelo.

INTERRELACIONES ENTRE EL METABOLISMO DEL Cu Y EL Fe: SISTEMA FERRITINA-TRANSFERRINA-CERULOPLASMINA

El Cu y el Fe son dos elementos que coexisten en dos estados de oxidación sumamente activos Cu (+1,+2) y Fe (+2,+3) constituyendo un potente complejo redox en virtud del cual realizan importantes interacciones en mamíferos. El Fe absorbido en la dieta es férrico, se capta por un complejo reductasa, denominado complejo paraferitina de forma que posteriormente el enterocito lo capta como ión ferroso y pasa nuevamente anión férrico por acción de la cuproenzima ferroxidasa, se transporta intraenterocíticamente y se almacena como ión férrico por la ferritina tisular. En una siguiente fase se reduce por la enzima ferritina-reductasa y una vez en el plasma se oxida por la acción de las cuproenzimas ferroxidasas y en forma férrica se transfiere a la transferrina y ferritina séricas. Esta implicación con el Fe explica que la deficiencia de Cu produce un síndrome mielodisplásico.

CERULOPLASMINA

Existen tres ferroxidasas, siendo la tipo I llamada ceruloplasmina (Cp), Figura 1. Es una alfa2-glicoproteína con múltiples enzimas tisulares y se comporta como proteína de fase aguda de stress inflamatorio sistémico, garantizando en estas situaciones la optimización del manejo del Fe y realizando el transporte del Cu a los tejidos.

La Cp es una glicoproteína sintetizada principalmente en el hígado, que dispone de 6 a 8 sitios de fijación de Cu por molécula, y posee actividad ferroxidasa y contiene > 90 % del Cu presente en la circulación.

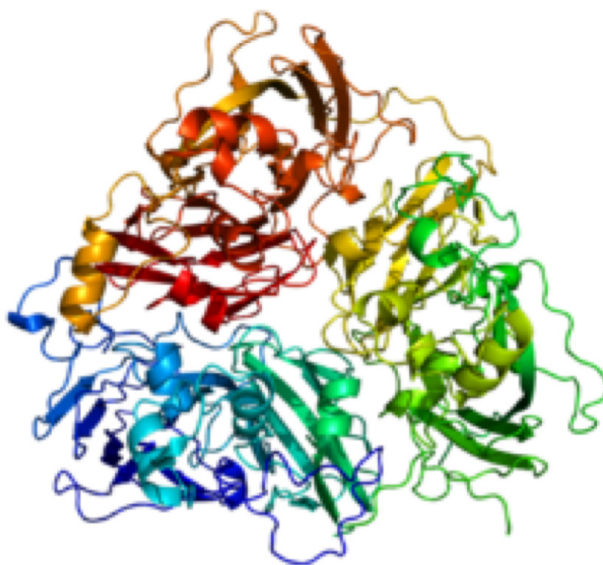


Figura 1: Imagen de la estructura de la molécula de ceruloplasmina.

Su concentración en suero se correlaciona con la concentración de Cu, de modo que su determinación puede aproximarnos sensiblemente a los niveles de Cu en suero cuando no se dispone de metodología para determinarlo.

METABOLISMO DEL Cu

Absorción. La absorción se realiza en forma de Cu iónico liberado por el medio ácido del estómago donde se incorpora una fracción de la dieta mientras que otra parte se absorbe en el intestino. La absorción de Cu se realiza de forma activa y la cantidad absorbida es proporcional y dependiente a la cantidad eliminada. En este proceso de absorción el Cu compite con el Fe, Zn y Selenio (Se). La absorción se realiza fundamentalmente en el estómago donde necesita medio ácido y en el duodeno posteriormente es recogido a partir de la circulación venosa portal por el hígado. La absorción gastrointestinal está controlada por proteínas denominadas metalotioneinas que se expresan en los enterocitos y juegan un papel importante en el transporte del Cu y del Zn. Ambos metales, Cu y Zn, compiten en este transporte de manera que una alta ingesta de Zn inhibe la absorción de Cu.

Estudios realizados con isótopo radioactivo del Cu, demuestran que en las cuatro horas posteriores a la administración del isótopo, el 95 % del Cu es captado por el hígado en las 24 horas siguientes el 6-8 % del Cu incorporado aparece en plasma unido a la Cp que vehicula el 95 % del Cu plasmático. La Cp no se comporta propiamente como proteína transportadora del Cu, sino que unido a residuos aminoácidos (fundamentalmente la histidina), cede la fracción de Cu a los tejidos.

Eliminación. El 99 % del Cu se elimina por el hígado a través de la bilis, donde se encuentra en forma de complejos no absorbibles, es decir no experimenta circulación enterohepática. El riñón lo filtra por el glomérulo y lo reabsorbe por el túbulo casi en su totalidad, solo excreta a través de la orina el 1 % de Cu unido a moléculas de pequeño tamaño tales como aminoácidos. En el caso del síndrome nefrótico la reabsorción tubular no se produce por la pérdida masiva de las proteínas plasmáticas, siendo una de las causas de la aparición de la deficiencia de Cu en esta patología.

NECESIDADES DE Cu EN LA INGESTA

La disponibilidad en la dieta es muy elevada, esto justifica que ni en los casos de mal nutrición se encuentren deficiencias de Cu y se puede afirmar que no existe déficit por insuficiencia de ingesta dietética en situaciones de normalidad fisiológica y digestiva. Las necesidades de Cu por día se estiman en el rango de 1.2 a 1.5 mg día, en enero del 2001, la Academia de Ciencias de los Estados Unidos emitió la primera Recommended Dietary Allowance (RDA); dosis diaria recomendada para el Cu. Son muchos los alimentos que pueden ser incorporados en la dieta con un alto contenido en Cu, ver Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE Cu

Las características clínicas son debidas a las alteraciones que se producen como disfunción de los numerosos enzimas cuprodependientes que se han relacionado anteriormente. Los efectos son sistémicos y presentan dislipemia con hipercolesterolemia y desmineralización ósea. La deficiencia de Cu se manifiesta como la deficiencia de Fe, causando concentraciones bajas de Red Blood Cells (RBCs) (síndrome anémico) y concentraciones bajas de glóbulos blancos (leucopenia), fragilidad arterial, despigmentación y desmielinización secundaria, produciendo retardo psicomotor, ataxia pseudoparalítica y síndrome convulsivo.

INDICADORES BIOQUÍMICOS DE LA DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE Cu

No se dispone de un indicador patognomónico para la deficiencia adquirida de Cu, ya que el dato del Cu bajo en suero, se solapa como indicador bioquímico de déficit de Cu con aquellos casos que presenten alteraciones del metabolismo del Cu como es el caso de la EW y la enfermedad de Menkes, las cuales podrán ser confirmadas por estudios genéticos y en el caso del Wilson por la cuantificación del Cu.

En los últimos años se vienen registrando casos de deficiencia adquirida de Cu por causas iatrogénicas como son la resección gástrica y la cirugía bariátrica. Además como consecuencia del avance en el conocimiento médico y en base a los progresos que se han producido en los tratamientos de enfermedades crónicas que antes no daban alternativa de supervivencia también se recogen actualmente en la bibliografía deficiencias adquiridas en los casos de la Enfermedad de Chron, colitis ulcerosa y en todas aquellas patologías que impliquen síndromes de malabsorción.

Alimento	mg de Cu por cada 100 g
Hígado de ternera	9.0
Carne bovina	2.4-3.2
Hígado de vaca	3.2
Anacardos	2.5
Judías pintas	1.6
Melaza, miel	1.4
Ostras	1.2
Langosta	1.4
Semillas de girasol	1.2
Chocolate	2.1
Cacao en polvo	0.4
Ciruelas pasas	0.3
Salmón	0.7
Pan integral	1.2
Pasas	0.05

Tabla 1: Contenido en Co en algunos alimentos (por cada 100 gramos).

La dificultad de determinación de algunos micronutrientes y elementos traza (Cu, Zn, Se) que requieren técnicas especiales, muchas veces no disponibles en los laboratorios usuales, son causa de los años que se viene tardando en despejar las incógnitas que rodean al diagnóstico y correcto tratamiento ante la existencia de una deficiencia adquirida de Cu.

TRATAMIENTO CONTRA LA OBESIDAD: LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Más de 300 millones de personas por todo el mundo son obesos. En los Estados Unidos, aproximadamente 15 millones de personas (un 5 %) sufren de obesidad mórbida, (definido como Índice de Masa Corporal (IMC) >40 Kg/m²). La cirugía bariátrica se ha venido practicando en los países de mayor renta per cápita, que es donde se produce un importante aumento de casuística de obesidad. La obesidad conlleva diferentes patologías asociadas

de comorbilidad como artropatías, depresión, y en los casos de obesidad severa patología cardiovascular, diabetes tipo 2 (DM2), aumento de la casuística oncológica y en definitiva mala calidad de vida.

Es un tratamiento indicado en la obesidad moderada (IMC >35 kg/m²) y severa (IMC >40 kg/m²). Se muestra como una buena solución para reducir peso en todos aquellos casos que han fracasado otros métodos como dietas y ejercicio. La popularidad de la cirugía bariátrica comenzó a aumentar en 1990 debido al incremento de la obesidad severa, y se ha proclamado como un buen procedimiento para minimizar las patologías descritas asociadas a la obesidad mórbida. Los comienzos de la cirugía bariátrica se iniciaron en las décadas de 1960 y 1970, cabe resaltar que en los Estados Unidos, un país líder para la cirugía bariátrica, en el 2010 se realizaron unas 160.000 intervenciones. La Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica estima que desde 1990 han seguido este tratamiento 1.426.268 personas.

Procedimientos empleados en la cirugía bariátrica

Las cirugías bariátricas son sistemas quirúrgicos que alteran la ingesta calórica y/o la absorción. Se pueden clasificar según el mecanismo de acción empleado para la pérdida de peso como restrictivas y de malabsorción.

- *Procedimientos restrictivos*: son aquellas que reducen el volumen o capacidad del estómago y por lo tanto limitan la ingesta de calorías, promoviendo saciedad precoz.
- *Procedimientos de malabsorción*: reducen la cantidad de calorías ingeridas por sistemas que alteran el flujo de alimentos limitando el contacto del bolo alimenticio con las secreciones digestivas.

Además estos procedimientos acortan por derivación las regiones de absorción del duodeno y el yeyuno proximal. Se promueven mecanismos que además de restricción calórica y aumento de la saciedad altera en el estómago remanente una menor disponibilidad de secreciones (pepsina, renina, y ácido clorhídrico) que provoca elevación del pH y en consecuencia reducción de la capacidad digestiva. Con estos procedimientos la reducción de la ingesta dietética es muy importante por ello consigue gran eficacia en el descenso de peso. Con estas condiciones la ingesta real se puede evaluar en 1000 Kcal/día. Existen varios procedimientos diferentes que incluyen la de circulación gástrica, la atadura ajustable gástrica (LAGB), gastroplastia vertical atado (VBG), biliopancreática (BPD), y la distracción biliopancreática y el interruptor duodenal (BPD-DS), ver Figura 2.

El índice de mortalidad total quirúrgico de estos procedimientos ha sido generalmente menos del 1 %, y si han servido para mejorar la obesidad y sus patologías asociadas. El bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) es el procedimiento quirúrgico más usado en los Estados Unidos. Presenta una doble malabsorción restrictiva, el estómago se reduce a

20-30 mL, al tiempo el contenido del estómago se redirecciona al yeyuno distal a través de una conexión de anastomosis. Este procedimiento ha producido complicaciones a largo plazo, debido a los recursos utilizados de restricción y absorción.

En los últimos años se han extremado las medidas de seguimiento y correctivas en el periodo post-bariátrico. En esta línea ya en los albores de este tipo de cirugía los Institutos Nacionales de la salud, National Institutes of Health, (NIH) ofrecieron respaldo y orientación. Los hechos registrados fueron demostrando la necesidad de apoyo en materia alimenticia del paciente sometido a cirugía bariátrica, incluyendo supervisión pre y postoperatoria y la suplementación debidamente establecida por diferentes asociaciones acreditadas que fueron desarrollando sucesivas normativas. Se establecen los suplementos que diariamente deben administrarse tras la cirugía bariátrica, ver Tabla 2.

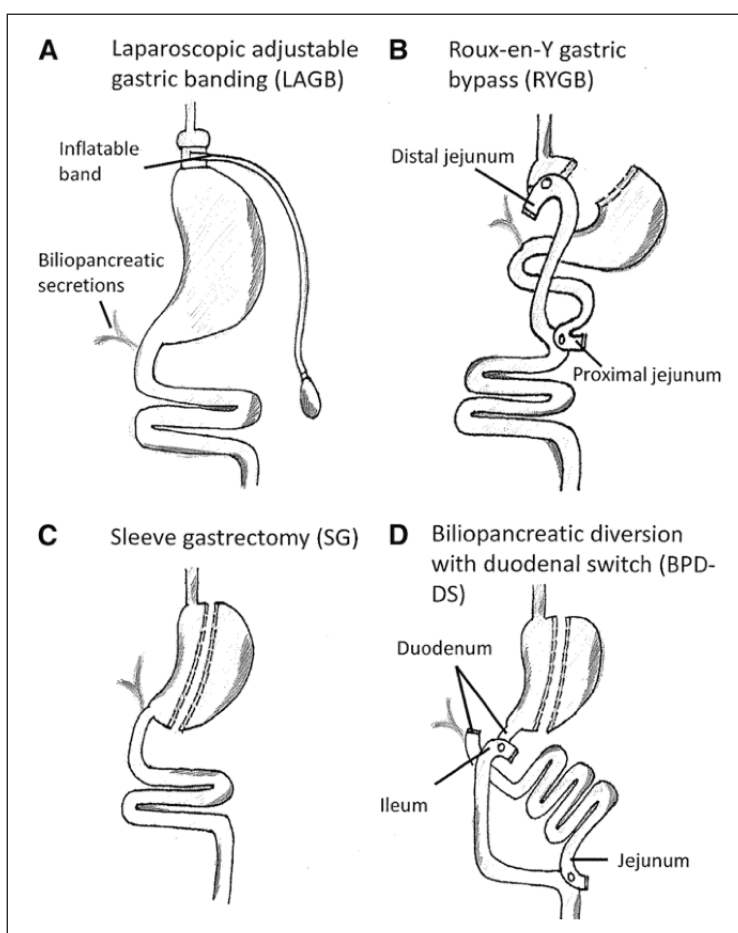


Figura 2: A. Procedimiento de la atadura ajustable gástrica (LAGB), B. Procedimiento de By-Pass Gástrico en Y de Roux (BGYR), C. Procedimiento de manga gástrica (SG) y D. Procedimiento de distracción biliopancreática y el interruptor duodenal (BPD-DS).

Causas de las alteraciones en la incorporación de los alimentos tras una cirugía bariátrica: interferencias en la absorción del Cu

Se produce aumento del pH en la bolsa de estómago residual y este contenido se vierte directamente al duodeno, lo que claramente interfiere en la incorporación del Cu a la cir-

culación portal. Así mismo se registra una reducción importante de la secreción y acción emulsificante y disgregadora de los ácidos biliares con el bolo alimenticio. Por todo ello, hoy podemos decir que la cirugía bariátrica en sus diferentes versiones ha conseguido una eficacia controvertida en cuanto a su objetivo porque aún cuando si se ha conseguido eficacia en una pérdida de peso sostenida, sin embargo las referencias bibliográficas registradas en el seguimiento del periodo post quirúrgico ponen de manifiesto efectos secundarios indeseables que albergan importantes problemas nutricionales.

Es ahora cuando debemos incidir en la necesidad de establecer las recomendaciones basadas en la evidencia proporcionadas por el seguimiento de los resultados registrados en los periodos pre y post cirugía bariátrica, con el fin de optimizar la pérdida de peso y al tiempo conseguir para el paciente una buena situación metabólica y nutricional, lo que supone adoptar medidas correctoras que minimicen los efectos secundarios indeseables, derivados de este tratamiento.

Micronutrientes	RDA	% adicional de RDA en bypass gástrico y resección de la manga	% adicional de RDA en BPD-DS
Vitamina A	3000 UI	100	1000
Vitamina B1	1.1-1.3 mg	150	500
Vitamina B12	2.4µg	300	10000
Ácido fólico	400 µg	150	200
Vitamina C	75-90 mg	200	400
Vitamina D	200 UI	100	750
Vitamina E	15 mg	100	1000
Vitamina K	150 µg	25	100
Cu	900 µg	50	200
Fe	8-18 mg	50	1000
Se	55 µg	33	66
Zn	8-11 mg	33	300

Tabla 2: Recomendaciones para la suplementación adicional después de varios tipos de cirugía bariátrica.

DRA: Dosis diaria recomendada; distracción biliopancreática y el interruptor duodenal (BPD-DS)

Se ha especulado sobre la conveniencia de realizar una fase preparativa en el periodo prequirúrgico, pues es conocida la deficitaria situación de micronutrientes en los pacientes con obesidad mórbida y está bien documentado que en las situaciones de obesidad mór-

bida se producen carencias de algunos micronutrientes. En concreto las carencias de Cu y Zn pueden deberse a la acumulación de tejido adiposo que aumenta la producción de adipocitoquinas, causando un proceso crónico inflamatorio que a su vez induce la expresión de metalotioneínas transportadoras del Cu y Zn que se acumulan en hígado y adipocitos. El hecho real es que en estas situaciones de obesidad mórbida se registran bajas concentraciones de Zn en suero pero no de Cu, si bien hay que tener en cuenta que al ser el Cu vehiculado por la Cp proteína que se comporta como reactante de fase aguda, podemos inferir que en estos casos los niveles aparentemente normales de Cu en suero estén enmascarados por el estado inflamatorio y nos informe engañosamente sobre el status real del Cu en el organismo del paciente en el periodo precirugía bariátrica.

Los desórdenes hematológicos que presentan algunos pacientes que han sido sometidos a cirugía bariátrica han tardado en relacionarse con la deficiencia adquirida de Cu, ya que la deficiencia de Fe y la anemia puede desarrollarse años después de la cirugía. Este hecho avala la hipótesis de que las disfunciones de mielodisplasia y/o alteraciones neurológicas tienen como causa fundamental la deficiencia adquirida de Cu que de forma severa también se instaura años después.

Existen estudios en modelos experimentales animales demuestran que se produce una absorción parcial en el estómago e íleon y que el pH gástrico juega un papel importante en la liberación del Cu desde los productos alimenticios a los complejos y ligandos orgánicos, pero fisiológicamente es el duodeno proximal la zona preferencial de absorción para el Cu. Se recogen datos en la bibliografía que asumen la presencia de estos problemas en la absorción después del RYGB, pero los autores sugieren que a pesar de la malabsorción que se produce la sobresaturación de los sistemas intestinales de transporte de Cu por medio de suplementos puedan compensarlo y conseguir un status adecuado de Cu, hipótesis está muy incierta ya que vienen registrándose reiterativamente alteraciones hematológicas con o sin manifestaciones neurológicas en pacientes que presentan niveles normales de Fe, folato y vitamina B12 y que reciben suplementación oral con micronutrientes.

El problema radica en que durante mucho tiempo no se ha venido haciendo seguimiento de los niveles de Cu, por las causas antes mencionadas de la necesidad de técnicas especiales no siempre disponibles en los laboratorios y la situación puede agravarse cuando se administra a estos pacientes altas dosis de Zn para evitar deficiencias de este elemento que es proclive a presentar deficiencias en todos los casos de malnutrición o cuando existen problemas de asimilación, ya que el Zn por sus características redox de afinidad electrónica desplaza al Cu de las ya precarias zonas de absorción que quedan en el tracto digestivo de estos pacientes tras la cirugía bariátrica.

Por todas estas consideraciones se deberá ser especialmente vigilante en la supervisión de los pacientes post cirugía bariátrica, teniendo en cuenta que si bien las alteraciones hematológicas remiten con el tratamiento de Cu por vía intravenosa, las alteraciones neu-

rológicas producidas por déficit de Cu pueden plantear cuadros irreversibles. Se instauro tratamiento con sulfato de Cu, vía endovenosa, se produce recuperación y resolución del cuadro clínico hematológico a los tres meses del tratamiento.

RESOLUCIÓN DEL CASO

La determinación de Cu se realizó mediante espectrometría de absorción atómica de llama (AAS), detectándose una deficiencia de Cu. Además se detectó una concentración de Cp sérica baja, por lo que se sospecha que pudiera ser consecuencia de la cirugía bariátrica a la que fue sometida la paciente.

Aunque desde el postoperatorio de cirugía bariátrica se estableció terapia de polivitamínicos que aportan también elementos traza, esto suelen incorporar solo una fracción de la dosis diaria recomendada (DRA), que además se administra por vía digestiva lo que resulta totalmente insuficiente, produciendo depleción severa en el status de Cu al cabo de un tiempo dilatado.

Tras el tratamiento instaurado la paciente ha evolucionado adecuadamente.

A RECORDAR

- El laboratorio clínico permite detectar la deficiencia de Cu ocasionada tras una cirugía bariátrica mediante espectrometría de absorción atómica de llama (AAS).
- Las alteraciones hematológicas se producen en pacientes con deficiencia de Cu.
- Los compuestos inorgánicos de Cu (sulfato de Cu por vía intravenosa) se emplean en el tratamiento de pacientes con deficiencia de Cu.
- En la cirugía bariátrica se puede producir en el postoperatorio un déficit de Cu sérico.
- Las principales causas de deficiencia de Cu son los problemas de absorción del tubo digestivo.

BIBLIOGRAFÍA

Fernández, MD. Cobre. En: Elementos Traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Barcelona. 1998;11:223-59.

Neeraj K, Butz JA, Burritt MF. Clinical significance of the laboratory determination of low serum copper in adults. *Clin Chem Laboratorio Med.* 2007; 45:1402-10.

Collins JF, Prohaska JR, Knutson MD. Metabolic crossroads of iron and copper. *Nutr Rev.* 2010; 68:133-47.

Fox PL. The copper-iron chronicles: the story of an intimate relationship. *Biometals.* 2003;16:9-40.

Love AL, Billett HH. Obesity, bariatric surgery, and iron deficiency: True, true, true and related. *Am J Hematol.* 2008; 83:403-9.

Kumar N, Butz JA, Burritt MF. Clinical significance of the laboratory determination of low serum copper in adults. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45(10): 1402-10.

Halfdanarson TR, Kumar N, Li C-Y, Phyliky RL, Hogan WJ. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur J Haematol.* 2008; 80:523-31.

Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA.* 2012; 308:1122-31.

Schowalter M, Benecke A, Lager C, Heimbucher J, Bueter M, Thalheimer A, et al. Changes in depression following gastric banding: a 5- to 7-year prospective study. *Obes Surg.* 2008; 18:314-20.

Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013; 23:427-36.

Nguyen NT, Masoomi H, Magno CP, Nguyen X-MT, Laugenour K, Lane J. Trends in use of bariatric surgery, 2003–2008. *J Am Coll Surg.* 2011; 213:261-6.

Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012; 367:695-704.

Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, RosamondWD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357:753-61.

Odstrcil EA, Martinez JG, Santa Ana CA, Xue B, Schneider RE, Steffer KJ, et al. The contribution of malabsorption to the reduction in net energy absorption after long-limb Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92:704-13.

Sarwer DB, Wadden TA, Moore RH, Baker AW, Gibbons LM, Raper SE, et al. Preoperative eating behavior, postoperative dietary adherence, and weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4:640-6.

Liu X, Lagoy A, Discenza I, Papineau G, Lewis E, Braden G, et al. Metabolic and neuroendocrine responses to rouxen-y gastric bypass. I: Energy balance, metabolic changes, and fat loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:E1440-50.

Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013; 23:427-36.

Blackburn GL, Hutter MM, Harvey AM, Apovian CM, Boulton HR, Cummings S, et al. Expert panel on weight loss surgery: executive report update. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17:842-62.

Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000–2005. *Public Health.* 2007; 121:492-6.

Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2009; 361:445-54.

Ortiz Espejo M, Fernández González MD, Batanero Magureguib R, Morán López JM, García Unzueta MT, Gómez Gerique JA. Concentraciones séricas de vitaminas liposolubles, de zinc y de otros marcadores bioquímicos en pacientes intervenidos de bypass gástrico y biliopancreático. *Rev Lab Clin.* 2011;4(1):30-6.

Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition.* 2010; 26(11-12): 1031-7.

Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy M, Collazo-Clavell ML, Guven S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient. *Endocr Pract.* 2008; 14:1-83.

Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: Practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33:548-62.

Pournaras DJ, Le Roux CW. After bariatric surgery, what vitamins should be measured and what supplements should be given?. *Clin Endocrinol.* 2009; 71:322-5.

Gletsu-Miller N, Broderius M, Frediani JK, Zhao VM, Griffith DP, Davis SS, et al. Incidence and prevalence of copper deficiency following roux-en-y gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond).* 2012; 36:328-35.

Balsa JA, Botella-Carretero JI, Gomez-Martin JM, Peromingo R, Arrieta F, Santiuste C, et al. Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery: Differences between roux-en-y gastric bypass and biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2011; 21:744-50.

Bradley D, Magkos F, Klein S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology.* 2012; 143:897-912.

De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Cabezas G. Micronutrient status in morbidly obese women before bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9(2):323-7.

Chen M, Krishnamurthy A, Mohamed AR, Green R. Hematological Disorders following Gastric Bypass Surgery: Emerging Concepts of the Interplay between Nutritional Deficiency and Inflammation. *BioMed Res Int.* 2013; 2013:205467.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN ELEMENTOS TRAZA

Aranzazu Anadón Ruiz, Pilar Bermejo Barrera, M^a Luisa Calvo Ruata, José Ángel Cocho de Juan, Jesús Fernando Escanero Marcén, M^a Dolores Fernández González, M^a Jesús Gaspar Blázquez, Montserrat González Estecha, Joaquín González Revaldería, Elisa Herrero Huerta, Silvia Izquierdo Álvarez (*Coordinadora*), José Luís López Colón, M^a Teresa Llorente Ballesteros (*Presidenta*), Irene Palazón Bru, Concepción Pintos Virgós, Eloisa Urrechaga Igartua.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Marzo 2016 (recibido para publicación Enero 2006).