

Alteraciones del metabolismo del hierro post *bypass* gástrico

Andrés Marambio G.⁽¹⁾, Fabiola Castro P.⁽²⁾, Juan Pablo Marambio G.⁽³⁾

⁽¹⁾Departamento de Cirugía, HCUCCh.

⁽²⁾Servicio Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁽³⁾Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

SUMMARY

A complication of bariatric surgery and especially gastric bypass are nutritional deficiencies that occur in the long term, being very important iron deficiency and anemia. Several mechanisms influence this, highlighting the exclusion of the duodenum and part of jejunum. Is in these places which have been described the presence of the iron transporter, which is over expressed in situations of iron deficiency. Special adaptation mechanisms may explain the maintenance of iron homeostasis in these patients. Associated with this, they require a specific nutritional management including diet and special supplements, however, despite this there is a proportion of patients who will develop the deficit and in some cases even become a major problem. Today we know several pathways, proteins and transporters involved in iron metabolism, mainly at the level of absorption, but little is known about the changes that occur at this level in people undergoing deficit, such as patients undergoing gastric bypass and the changes that occur here to optimize it metabolism. Here you will see a review of the iron metabolism and then a description of the changes that occur in its physiology following a gastric bypass.

INTRODUCCIÓN

El número de cirugías bariátricas que hoy en día se realizan ha ido aumentando progresivamente, dado la epidemia de obesidad que afecta a la población, sobre todo en países occidentales⁽¹⁾. Dentro de éstas, la que se ha realizado con mayor éxito es el *bypass* gástrico, dado sus excelentes resultados, sobre todo en lo que respecta a la resolución de comorbilidades⁽²⁾ y la baja tasa de complicaciones⁽³⁾. La técnica quirúrgica del *bypass* gástrico clásico consiste en el ingreso a la cavidad abdominal (vía abierta o laparoscópica), disección de parte de la curvatura menor del estómago y a

partir de ésta, se confecciona un *pouch* gástrico de tan solo 20 ml (normalmente el estómago se acerca a 1000 ml), ya sea manualmente o con *stapler* quirúrgico. A esto se asocia un *bypass* en Y de Roux de los segmentos proximales del intestino delgado (se desfuncionaliza el duodeno y yeyuno proximal). Para realizar esto último, se secciona el yeyuno a 20 cm aproximadamente del ángulo de Treitz, ascenso del cabo distal para la realización de la gastroyeyunoanastomosis y finalmente la entero-enteroanastomosis entre el asa biliopancreática excluida y el yeyuno, dejando un asa alimentaria de 150 cm (Figura 1). De esta forma se crea una restricción al contenido alimentario y una

malabsorción de lo efectivamente ingerido. Sin embargo, a medida que existe una mayor cantidad de pacientes operados y seguidos, también se ha revelado la aparición de una serie de complicaciones a largo plazo, entre las que destacan las nutricionales, siendo la más frecuente el déficit de hierro y la anemia secundaria⁽⁴⁻⁶⁾, aunque en ocasiones también secundario al déficit de otros minerales o vitaminas, entre las que destacan la vitamina B12 (cianocobalamina) y los folatos. Es así que hoy es aceptado que estos pacientes deben recibir suplementos vitamínicos a permanencia y aportes de hierro, según la presencia o ausencia de algunos factores que influyen en el desarrollo de la anemia, tales como el sexo o la edad.

METABOLISMO DEL FIERRO

El hierro es un micronutriente esencial para una adecuada función eritropoyética, metabolismo oxidativo, crecimiento y respuesta inmune celular. En individuos con estado nutricional adecuado, el contenido total de hierro es de aproximadamente 4 a 5 g en el hombre y de 3,5 a 4 g en la mujer. De éste, alrededor del 65% se encuentra formando parte de la hemoglobina, el 15% está contenido en las enzimas y la mioglobina, el 20% se encuentra como hierro de depósito y solo el 0,1 al 0,2% se encuentra unido a la transferrina como hierro circulante. Del total del hierro que se moviliza diariamente, sólo se pierde una pequeña proporción (0,5 a 2 mg al día) a través de las heces, la orina, el sudor y la descamación celular. La reposición de esta pequeña cantidad se realiza a través de la ingesta.

Una dieta occidental promedio contiene entre 10 a 20 mg de hierro al día, del cual se absorbe un 10% dependiendo de los requerimientos diarios. De este hierro, aproximadamente un 10% se encuentra como hierro hem (ferroso o Fe+2) presente en las carnes, el cual es ampliamente biodisponible, y el 90% restante se encuentra como hierro no hem o hierro inorgánico (férrico o Fe+3), presente en cereales

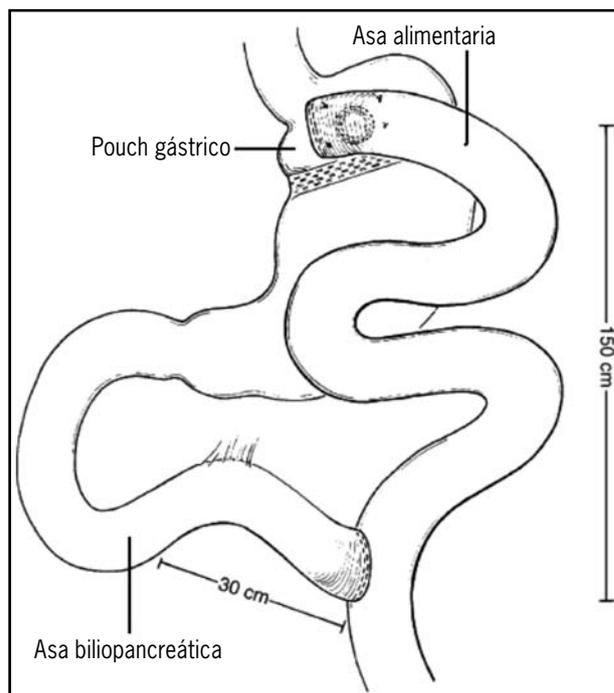


Figura 1. Bypass gástrico en Y de Roux (modificado de: Brolin RE. Long limb roux en Y gastric bypass revisited. Surg Clin N Am 2005;85:807-17).

(principalmente legumbres) y vegetales^(7,8). Esta forma de hierro presenta escasa biodisponibilidad ya que su solubilidad disminuye a medida que el pH aumenta, siendo insoluble en soluciones con pH > 3, lo cual dificulta su absorción en el ambiente alcalino duodenal⁽⁹⁾. El tipo de hierro presente en la dieta es importante ya que de esto dependerá el tipo de absorción que ocurrirá a nivel intestinal. La principal proteína transportadora de hierro es la proteína DMT1 (*divalent metal transporter 1*), ubicada en la superficie apical del enterocito y distribuida en paralelo con la absorción de hierro a nivel intestinal, es decir, mayores niveles de expresión a nivel duodenal y expresada de manera decreciente hacia distal. El principal rol de DMT1 es absorber hierro en su estado ferroso, aunque se ha determinado que también tiene la capacidad de transportar en forma no específica otros metales tales como manganeso, plomo, cadmio, zinc y cobre⁽¹⁰⁾. Así los iones férricos no pueden ser absorbidos directamente por la DMT1, por lo cual requieren la conversión a

su forma ferrosa, proceso que ocurre gracias a una reacción de reducción con el ácido clorhídrico del estómago, o bien, en ausencia de éste, la conversión ocurre directamente por medio de una enzima localizada en la membrana apical del enterocito, denominada DycytB (*duodenal cytochrome b*). Se ha identificado la existencia de una vía alternativa en la absorción del ión férrico, comandada por una proteína de membrana denominada $\beta 3$ integrina y su chaperona mobilferrina. Este complejo es capaz de absorber directamente el ión férrico; sin embargo, esta vía de absorción sería menos eficiente que la mediada por la proteína DMT1. Una vez en el enterocito y dependiendo de la disponibilidad celular y plasmática, el ión ferroso puede ser almacenado como ferritina o bien puede ser exportado hacia la circulación, proceso mediado por un transportador de membrana basolateral denominado ferroportina 1 (o Irg1), el cual permite la salida del hierro desde el enterocito hacia la transferrina circulante (Figura 2).

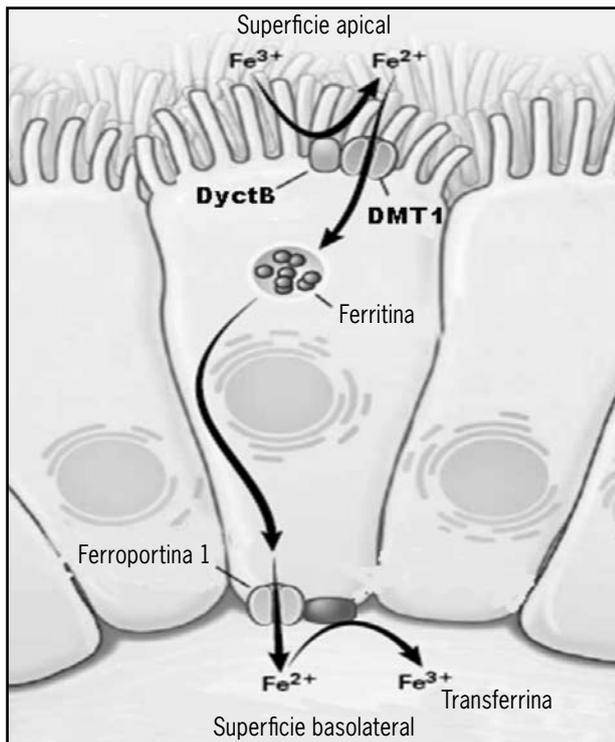


Figura 2. Mecanismos de absorción intestinal de hierro (modificado de: Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341:1986-95).

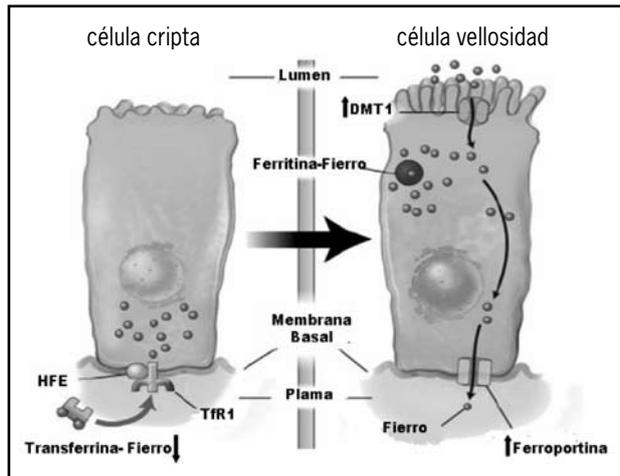


Figura 3. Modelo de programación de la cripta (modificado de: Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis - a new look at an old disease. N Engl J Med 2004;350:2383-97).

La regulación de la absorción del hierro a nivel intestinal es un proceso complejo, mediado por múltiples señales locales y sistémicas, en el cual tendría un rol central la capacidad del enterocito de inducir o disminuir la expresión de DMT1. Un modelo de regulación de la absorción de hierro a nivel intestinal ha sido recientemente propuesto y se ha denominado el modelo de programación de la cripta (Figura 3). Este modelo propone que los enterocitos de la cripta del duodeno expresan en su membrana basolateral un complejo proteico compuesto por los receptores de transferrina 1 y 2 (TfR1, TfR2) y la proteína HFE. Este complejo es capaz de censar el nivel de hierro circulante transportado por la transferrina. Frente a un déficit en la cantidad de hierro transportado por la transferrina (saturación de la transferrina), el enterocito es programado para aumentar su capacidad de absorción, principalmente a través del aumento en la transcripción de las proteínas DMT1 y ferroportina 1^(7,11,12). Así frente a un déficit en la disponibilidad de hierro, medido a través de la ferritina y/o saturación de transferrina, podríamos esperar un aumento en la expresión de los niveles de la proteína DMT1 y eventualmente de la ferroportina.

ALTERACIONES SECUNDARIAS AL BYPASS GÁSTRICO

Los pacientes sometidos a *bypass* gástrico en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile son manejados, desde el punto de vista nutricional, por la Unidad de Nutrición Intensiva, quienes poseen un protocolo de progresión alimentaria prediseñado, de suplementación de vitaminas y hierro, controles clínicos y exámenes sanguíneos de control. A pesar de esto igual hay una proporción de pacientes que va a desarrollar el déficit y en algunos casos incluso llegar a requerir el aporte de hierro por vía endovenosa. No existen estudios randomizados y controlados que evalúen el déficit de hierro en los pacientes operados por *bypass* gástrico, solo se describen series de casos y datos retrospectivos. Con esto se ha podido estimar que entre un 30 a un 50%^(6,13-22) de los pacientes operados va a presentar algún grado de alteración del metabolismo del hierro en algún momento, ya sea déficit de hierro o anemia propiamente tal, dependiendo de los distintos estudios. Se ha visto que esto se puede presentar desde algunos meses posteriores a la cirugía hasta años después, aunque en general la alteración está presente ya dentro de los primeros 12 meses⁽²³⁾, por lo que la proporción va a variar dependiendo del momento en que se haga la medición, lo que hace que estos pacientes deban mantenerse en control en forma permanente. Se ha descrito que algunos grupos de pacientes tienen mayor propensión a presentar esta complicación, siendo las mujeres en edad fértil (por pérdidas aumentadas), los niños, adolescentes y las embarazadas (todos ellos por mayores requerimientos). También se ha visto que a mayor largo del asa alimentaria, mayor es la incidencia de esta patología⁽⁶⁾, dado la mayor malabsorción que podría ocurrir, la que es proporcional al largo de esta asa.

Las causas para presentar esta propensión al déficit de hierro y la anemia secundaria en los pacientes operados de *bypass* gástrico son varias y podemos enumerar las siguientes:

- 1. Disminución de la cantidad de ácido clorhídrico gástrico:** la capacidad de reducir el hierro no hem a su estado ferroso, más soluble, para así ser absorbido en el intestino se ve favorecido por el ambiente ácido que proporciona al ácido clorhídrico del estómago; sin embargo, éste se reduce considerablemente al confeccionar el *pouch* gástrico, luego de reseca el antro y gran parte del cuerpo.
- 2. Exclusión del duodeno y yeyuno proximal:** el hierro se absorbe principalmente en estos segmentos, los cuales se encuentran casi en su totalidad excluidos del tránsito intestinal al confeccionarse la Y de Roux. Además las enzimas pancreáticas y secreción biliar juegan un rol en la absorción del hierro heme, al degradar su cubierta proteica facilitando su posterior absorción.
- 3. Disminución de la ingesta alimentaria:** dado el carácter restrictivo del *bypass* gástrico, estos pacientes quedan con una baja capacidad de ingesta de alimentos a lo que se suele asociar además cierta aversión por ciertos tipos de alimentos tales como las carnes rojas, rica fuente de hierro.
- 4. Aumento de las pérdidas de hierro:** asociado a lo anterior existen algunos otros factores promotores de la anemia tales como pérdidas sanguíneas aumentadas (ya sea postoperatorias o por sangrado del tubo digestivo, úlceras marginales, por ejemplo) o el sobrecrecimiento bacteriano que puede existir en el asa ciega resultando en daño y descamación de las células epiteliales y pérdida de las reservas de hierro.

Hay que tener en cuenta al evaluar a estos pacientes que ellos también están en riesgo de presentar déficit de una serie de otros minerales, vitaminas y elementos traza que pueden causar anemia, tales como otras vitaminas del complejo B, cobre, vitamina C, déficit proteicos, etc., aunque suelen ser causas menos frecuentes.

Como vemos, el mecanismo de producción del déficit de hierro en estos pacientes es multifactorial, causado por factores anatómicos y funcionales. Aún no hay estudios que nos muestren las alteraciones y cambios que ocurrirían en los pacientes sometidos a *bypass* gástrico a nivel de la absorción propiamente tal, específicamente el enterocito y su membrana apical en donde se encuentran los transportadores específicos de este ion. Se ha visto que en deficiencias de hierro, la mucosa duodenal es la que más se adapta. Trabajos han demostrado que el mRNA del DMT1 a nivel del duodeno aumenta unas 10 veces en estados de deficiencia de hierro, describiéndose lo mismo para Dcytb^(24,25). En cambio Ireg1 solo aumenta unas 2-3 veces. Los mecanismos moleculares de esta adaptación aún no se conocen, aunque se sugiere que los transportadores apicales se regularían por señales locales y los basolaterales por señales sistémicas⁽²⁴⁾. Aparte de las reservas de hierro, otros potentes estimuladores de la absorción son la eritropoyesis, la hipoxia, el embarazo y los estados inflamatorios. Nada se sabe con respecto a los cambios que podrían ocurrir a nivel del yeyuno, en donde la absorción de hierro es mucho menor. Hay que recordar que en estos pacientes el duodeno se

encuentra totalmente excluido y los alimentos solo tienen contacto con la mucosa yeyunal, la cual también podría adaptarse. Dados estos antecedentes, se podría suponer que en estados de déficit, cambios similares se podrían ver en las células intestinales del yeyuno proximal que aún cumplen un rol en la absorción del hierro, una especie de “duodenalización”, a fin de poder captar el máximo hierro posible de la dieta y suplementos. Aún no está descrito si estas células son capaces de realizar estos cambios y es el paciente sometido a *bypass* gástrico el candidato ideal para describirlo, ya que se tiene fácil acceso a esta porción del intestino luego de la cirugía mediante una endoscopia digestiva alta, a la vez que representa un modelo de déficit de hierro dados los mecanismos ya descritos. Se podrían estudiar de esta forma los cambios moleculares, estructurales y funcionales que presentaría el enterocito en sus membranas apical y basolateral, abriendo de esta forma una nueva línea de investigación en las alteraciones del metabolismo del hierro que se producen luego de una de las cirugías que más se realiza en la actualidad y contribuir de esta forma al tratamiento de una de sus principales complicaciones.

REFERENCIAS

1. Davis MM, Shish K, Chao C, Cabana MD. National Trends in Bariatric Surgery, 1996-2002. *Arch Surg* 2006;141:71-4.
2. Papapietro K, Díaz E, Csendes A, Díaz JC, Braghetto I, Burdiles P *et al.* Evolución de comorbilidades metabólicas asociadas a obesidad después de la cirugía bariátrica. *Rev Med Chile* 2005;133:511-6.
3. Csendes A, Burdiles P, Papapietro K, Díaz JC, Maluenda F, Burgos A *et al.* Results of gastric bypass resection of the distal excluded gastric segment in patients with morbid obesity. *J Gastrointest Surg* 2005;9:121-31.
4. Davies DJ, Baxter JM, Baxter JN. Nutritional Deficiencies After Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2007;17:1150-8.
5. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional Deficiencies in Morbidly Obese Patients: A New Form of Malnutrition? *Obes Surg* 2008;18:1028-34.
6. Marinella MA. Anemia Following Roux-en-Y Surgery for Morbid Obesity: A Review. *South Med J* 2008;101:1024-31.
7. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009;15:4617-26.
8. Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005;39:301-14.
9. Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, Torrance J, Mayet F. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of non-heme food iron. *J Lab Clin Med* 1978;92:108-16.
10. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr* 2003;23:283-301.
11. Morgan EH, Oates PS. Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:384-99.
12. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis -- a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
13. Alvarez-Leite JI. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:569-75.
14. Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM, Kini S. Nutritional Deficiencies following Bariatric Surgery: What Have We Learned? *Obes Surg* 2005;15:145-54.
15. Brolin RE, LMarca LB, Kenler HA, Cody RP. Malabsorptive gastric bypass in patients with super obesity. *J Gastrointest Surg* 2002;6:195-203.
16. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LJ, Kenler HA *et al.* Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after Roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg* 1998;2:436-42.
17. Skroubis G, Sakellaropoulos G, Pougouras K, Mead N, Nikiforidis G, Kalfarentzos F. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2002;12:551-8.
18. Kalfarentzos F, Dimakopoulos A, Kehagias I, Loukidi A, Mead N. Vertical banded gastroplasty versus standard or distal Roux-en-Y gastric bypass based on specific selection criteria in the morbidly obese: preliminary results. *Obes Surg* 1999;9:433-42.
19. Gasteyger C, Suter M, Gaillard RC, Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1128-33.

20. Love AL, Billett HH. Obesity, bariatric surgery, and iron deficiency: True, true, true and related. *Am J Hematol* 2008;83:403-9.
21. Amaral JF, Thompson WR, Caldwell MD, Martin HF, Randall HT. Prospective hematologic evaluation of gastric exclusion surgery for morbid obesity. *Ann Surg* 1985;201:186-93.
22. Vargas-Ruiz AG, Hernández-Rivera G, Herrera MF. Prevalence of Iron, Folate, and Vitamin B12 Deficiency Anemia After Laparoscopic Roux-en-Y gastric Bypass. *Obes Surg* 2008;18:288-93.
23. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LB, Kenler HA *et al.* Prophylactic Iron Supplementation After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Arch Surg* 1998;133:740-4.
24. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Murphy TL, Vulpe CD, McKie AT *et al.* A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not Ireg1 or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorption. *Gut* 2003;52:340-6.
25. Zoller H, Koch RO, Theurl I, Obrist P, Pietrangelo A, Montosi G *et al.* Expression of the Duodenal Iron Transporters Divalent-Metal Transporter 1 and Ferroportin 1 in Iron Deficiency and Iron Overload. *Gastroenterology* 2001;120:1412-9.

CORRESPONDENCIA

Dr. Andrés Marambio Granic
Departamento de Cirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 56 2 9788329
Fax: 56 2 7370844
E-mail: amarambio@med.uchile.cl

